

Wertigkeit des Body Mass Index´ hinsichtlich
diagnostischer Einordnung und prognostischer
Aussage bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis im
Vergleich zu etablierten Markern

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Susann Kilian
geboren am 21.12.1979 in Rostock**

Promotionskommission für klinische Fächer II**Vorsitzender:****PD Dr. R. Bauer****Gutachter:**

- 1. Prof. Dr. G. Hein (Jena)**
- 2. Prof. Dr. E. Kauf (Jena)**
- 3. Prof. Dr. H. Nüßlein (Dresden-Friedrichsstadt)**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 18.07.2006

Meinen lieben Eltern

AGE	advanced glycation endproducts
AK	Antikörper
AKA	Antikeratin-Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-CCP-AK	anti-cyclic citrullinated peptide antibody
APF	Antiperinukleärer Faktor
ARA	American Rheumatism Association
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C	Komplementfaktor
CD	cluster of differentiation
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CTX-I	crosslinked carboxy teminal telopeptide of type I collagen
DAS28	Disease Activity Score
DMARD	disease modifying antirheumatic drug
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGF	epidermal growth factor
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
FGF	fibroblast growth factor
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HDL	high density lipoprotein
HLA	human leucocyte antigen
HS	Serumhyaluronsäure
Hsp	Hitzeschockprotein
ICAM	intracellular cell adhesion molecule
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IGF	insulin-like growth factor
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharid
MBL	mannose binding lectin
MMP	Matrixmetalloproteinase

N	Stichprobe
NF	nuclear factor
Non-RA	andere rheumatische Erkrankungen
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OA	Osteoarthrose
Ra	Rezeptorantagonist
RA	Rheumatoide Arthritis
RAGE	advanced glycation endproducts- specific receptor
RF	Rheumafaktor
SCID	severe combined immunodeficiency
SHBG	sex hormone binding globuline
Sig.	Signifikanz
St.-abw.	Standardabweichung
TGF	transforming growth factor
TNF	tumor necrosis factor
UTPA	urokinase type plasminogen activator
VCAM	vascular cell adhesion molecule

I. Zusammenfassung	7
II. Einleitung	9
1. Definition	9
2. Epidemiologie	9
3. Diagnose	9
4. Ätiopathogenese	10
5. Pathogenetische Endstrecke	18
6. Therapie	21
7. Verlauf	23
8. Folgen	24
9. Prognostische Variablen	26
a. Von der Krankheitsaktivität abhängige Variablen.....	27
b. Von der Krankheitsaktivität unabhängige Variablen.....	31
c. Immunglobuline.....	33
10. Osteoarthritis, Spondylarthropathie, Lyme-Arthritis, Arthritis urica	35
a. Osteoarthritis (OA).....	35
b. Spondylarthropathie.....	35
c. Lyme-Arthritis.....	37
d. Arthritis urica.....	37
e. Undifferenzierte Arthritis.....	38
III. Zielstellung	39
IV. Material und Methoden	40
1. Parameter zur differentialdiagnostischen Abgrenzung	40
a. Diagnose-Gruppen.....	40
b. Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer.....	41
c. BMI.....	43
d. Entzündungsparameter und RF.....	44
e. HLA.....	44
f. Therapie.....	45
2. Differenzierung nach radiologischer Progredienz der RA	47
a. Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer.....	47
b. Damagescore.....	49
c. BMI.....	50
d. Entzündungsparameter und RF.....	51
e. HLA.....	52
f. Therapie.....	53
3. Statistische Methoden	53
V. Ergebnisse	55
1. Parameter zur differentialdiagnostischen Abgrenzung	55
a. Vergleich metrischer Variablen zwischen den Diagnosegruppen.....	55
b. Vergleich binärer Variablen zwischen den Diagnosegruppen.....	61
c. Regressionsanalyse.....	63
2. Differenzierung nach radiologischer Progredienz der Rheumatoiden Arthritis	64
a. Verlauf von BMI, Entzündungsparametern und RF im Beobachtungszeitraum.....	64
b. Vergleich der metrischen Variablen zwischen den Progressionsgruppen.....	65
c. Vergleich der binären Variablen zwischen den Progressionsgruppen.....	68
d. Regressionsanalyse.....	69
e. Vergleich der Damagescores zwischen den BMI-Gruppe.....	70
f. Korrelationsanalyse.....	71
VI. Diskussion	79
VII. Schlussfolgerungen	99
VIII. Literatur- und Quellenverzeichnis	100
IX. Lebenslauf	114
X. Danksagung	115
XI. Ehrenwörtliche Erklärung	116

I. Zusammenfassung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch inflammatorische Autoimmunerkrankung, die sich v. a. durch eine Entzündung der kleinen Hand- und Fußgelenke äußert. Diese Erkrankung bedeutet für Betroffene oftmals einen gewaltigen Einschnitt in ihre physische Integrität und birgt darüber hinaus durch die zahlreichen Folgeerscheinungen eine immense sozioökonomische Belastung. Diagnostische Kriterien sind relativ unsensibel. Noch problematischer gestaltet sich die Einschätzung einer individuellen Prognose der Erkrankung. Zwar gibt es zahlreiche Theorien und Mutmaßungen über Faktoren, die den Schweregrad bzw. die Verlaufsform der RA beeinflussen, jedoch ist deren Erfassung größtenteils kostenintensiv und ihre Validität begrenzt. Wegen der aggressiven Gelenkdestruktion, gerade in den ersten Erkrankungsjahren, ist jedoch eine zügige Diagnosestellung und eine individuelle Prognoseabschätzung von weit reichender Bedeutung, um frühzeitig angepasste Therapieformen auswählen zu können.

Ziel vorliegender Arbeit ist die Beurteilung des Parameters Body Mass Index (BMI) hinsichtlich seiner diagnostischen und prognostischen Aussagekraft für Patienten mit RA aus einer großen rheumatologischen Ambulanz im Kontext bereits genutzter Marker. Dazu wurden zunächst retrospektiv die Daten von 228 Patienten mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen ausgewertet, und der BMI bezüglich seines diagnostischen Wertes beurteilt und mit den Parametern Geschlecht, Alter, human leucocyte antigen (HLA)-Typ, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Rheumafaktor (RF) verglichen. Es zeigte sich, dass der BMI als diagnostischer Marker im Gegensatz zu Shared Epitope, CRP und RF keine Relevanz besitzt. Bei 54 der RA-Patienten konnte im zweiten Schritt ein Zusammenhang des BMI mit der radiologisch messbaren Gelenkdestruktion festgestellt werden. Bei niedrigem BMI droht eine stärkere Gelenkschädigung als bei hohem. Alle anderen untersuchten Parameter erwiesen sich nicht als signifikante prognostische Marker.

Für die klinische Praxis wird daher geschlussfolgert, dass der BMI durchaus für den individuellen Verlauf der RA richtungweisend sein kann und damit für die Wahl der Therapiestrategie Relevanz besitzt.

Es bedarf weiterführender Langzeitstudien, um vorliegende Untersuchungsergebnisse eines selektierten Patientenkollektivs einer rheumatologischen Fachambulanz zu belegen.

II. Einleitung

1. Definition

Die RA ist eine chronisch verlaufende, entzündlich-systemische Erkrankung des mesodermalen Gewebes, die sich überwiegend an Gelenken manifestiert, aber auch Augen, Haut, Sehnenscheiden, Schleimbeutel, Blutgefäße und andere innere Organe befallen kann. Ihre Ursache ist unbekannt. Die entzündlichen Veränderungen äußern sich in meist symmetrischen, schmerzhaften Gelenkschwellungen vorwiegend von Händen, Füßen und Halswirbelsäule. Durch voranschreitende Destruktion von Knorpel und Knochen kommt es bei schwerem Verlauf zu typischen Deformierungen und zunehmendem Funktionsverlust der betroffenen Gelenke.

2. Epidemiologie

Die Prävalenz beträgt ca. 0,5 - 1% weltweit. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten und hat einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1 : 2,5 (Sangha 2000).

3. Diagnose

Unspezifische Symptome, wie Störungen des Allgemeinbefindens mit Gewichtsabnahme und Fieber sowie häufige Sehnenscheidenentzündungen, können den krankheitstypischen Beschwerden vorangehen. Die Diagnose der RA erfolgt nach den 1987 aufgestellten Kriterien der American Rheumatism Association (ARA). Sie wird gestellt, wenn 4 oder mehr der folgenden Punkte erfüllt sind:

1. Morgendliche Steifigkeit in Gelenken und um Gelenke, die mindestens eine Stunde anhält, bevor sie sich maximal verbessert
2. Weichteilschwellung (Arthritis) von 3 oder mehr Gelenkregionen - festgestellt durch einen Arzt
3. Schwellung (Arthritis) der proximalen Interphalangeal-, Metacarpophalangeal- oder Handwurzelgelenke
4. Symmetrische Schwellungen (Arthritis)
5. Rheumaknoten
6. Vorhandensein des RF

7. Radiologische Erosionen und / oder periartikuläre Osteopenie von Finger- und / oder Handwurzelgelenken

Die Kriterien 1 bis 4 müssen seit mindestens 6 Wochen bestehen (Arnett et al. 1988). Diese Kriterien grenzen RA mit einer Spezifität von 89% und einer Sensitivität zwischen 91 und 94% von anderen rheumatischen Krankheiten ab (Sangha 2000), wurden allerdings eher zur Standardisierung der Aufnahme von Patienten in klinische Studien verfasst und weniger als Diagnosekriterien für den klinischen Alltag. In letzter Zeit erwies sich der anti-cyclic citrullinated peptide antibody (Anti-CCP-AK) als guter diagnostischer Marker bei RA-Patienten, der im Gegensatz zum RF selten bei anderen Autoimmunerkrankungen vorkommt. Seine Spezifität für RA wird mit 90 - 97% angegeben und kann durch Kombination mit RF auf beinahe 100% erhöht werden. Für die Sensitivität wurden von verschiedenen Autoren Werte zwischen 64 und 80% errechnet. Die Spezifität bzw. Sensitivität der RF für RA liegt bei 79 - 94% bzw. bei 17 - 81% (Lee und Schur 2003, Kastbom et al. 2004, Vallbracht et al. 2004, Choi et al. 2005, Herzum und Renz 2005). Berglin et al. 2004 fanden in asservierten Blutproben von RA-Patienten bereits 2 Jahre vor Beginn der Symptomatik RF und Anti-CCP-AK.

4. Ätiopathogenese

Die genaue Ätiologie der RA ist bislang ungeklärt, wobei es als gesichert gilt, dass genetische, autoimmune und Umweltfaktoren ursächlich zusammenwirken. Dass genetische Faktoren eine Rolle spielen, zeigt sich in familiären Häufungen, in der Assoziation mit bestimmten HLA-Typen und der Bevorzugung bestimmter ethnischer Gruppen. Die Konkordanzrate für RA beträgt bei eineiigen Zwillingen allerdings nur 30% und bei HLA-identischen gleichgeschlechtlichen Geschwistern 20%, was bestätigt, dass genetische Faktoren nicht allein ausschlaggebend sind. Die auf Chromosom 6 im Bereich des DRB1-Locus codierten HLA DR-Allele HLA DRB1*0401, *0404, *0405 (Dw4, Dw14, Dw15), *0101 (Dw1), (Dw16) und DR10 sind mit RA assoziiert. Dies ist durch weitgehende Homologie der Aminosäuren 70 - 74 im Bereich der dritten hypervariablen Region auf der ersten Domäne der β -Kette des HLA-Komplexes bedingt. Man spricht auch vom so genannten Shared Epitope (Burmester und Pezzutto 1998, Schmidt 2000).

Es gibt zwei wesentliche pathogenetische Hypothesen für die RA. Die erste stellt den T-Lymphozyten ins Zentrum der Krankheitsprozesse. Sie geht davon aus, dass antigenpräsentierende Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen und B-Lymphozyten) ein bestimmtes Antigen aufnehmen, dieses prozessieren und auf ihrer Oberfläche gebunden an ein RA-assoziiertes HLA-DR-Molekül den, in der erkrankten Synovia vermehrt vorkommenden, cluster of differentiation (CD)4-positiven-Lymphozyten (T-Helfer-Zellen) präsentieren und dadurch diejenigen T-Lymphozyten aktivieren, welche je nach Struktur ihres T-Zell-Rezeptors spezifisch für den Antigen-HLA-Komplex sind (Wolfe und Pincus 1994). Wegen dieser Vermutungen wurden T-Zell-Populationen erkrankter Gelenke untersucht, wobei sich hinsichtlich des Nachweises klonaler Vermehrung allerdings keine klaren Ergebnisse abzeichneten (Burmester und Pezzutto 1998, Wahle und Baerwald 1999). Auch die Anti-T-Zell-Therapie brachte in placebokontrollierten Studien - wenn überhaupt - nur geringen Erfolg. Dies könnte aber an der unspezifischen Hemmung von sowohl Th1-Zellen, welche proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL)-2 und Interferon (IFN)- γ produzieren, als auch von Th2-Zellen, welche das antiinflammatorische Zytokin IL-4 ausschütten, liegen (Feldmann et al. 1996, Feldmann et al. 2000).

Es stellt sich nun die Frage nach dem auslösenden Antigen. Man kann annehmen, dass der Gelenkknorpel Autoantigene enthält, gegen die der Körper intolerant ist, die aber unter normalen Umständen keine autoimmunen Reaktionen hervorrufen, da der Gelenkknorpel keine vaskuläre- und lymphatische Versorgung besitzt, welche für das Eindringen von Antigenen in die Blutzirkulation und von Immunzellen ins Zielgewebe notwendig wären. Von dieser Überlegung ausgehend, gäbe es verschiedene Möglichkeiten für die Initiierung und Aufrechterhaltung der RA. Es könnte ein externes Agens, welches nicht im Körper persistiert, in das Gelenk eindringen, eine Freisetzung der abgeschlossenen Autoantigene bewirken und so eine Autoimmunreaktion auslösen. Eine andere Möglichkeit wäre eine molekulare Mimikry, wie z. B. eine transiente Infektion mit einem Erreger, der Strukturen enthält, die denen des Gelenkknorpels ähneln und auf diese Weise einen Immunprozess auslöst. Drittens wäre es denkbar, dass ein endogenes Virus im Chondrozyten aktiviert wird, zur Zerstörung der Zelle und damit zur Freisetzung von Antigenen führt.

Körpereigene antigene Substanzen können in diesem Zusammenhang der Bindegewebsbestandteil Kollagen - wofür auch die vermehrte lokale gegen Kollagen-Typ II gerichtete Immunglobulin (Ig)G-Synthese bei HLA DR4-positiven RA-Patienten sprechen würde - das Proteoglykan des Knorpels und Hitzeschockproteine (Hsp) sein.

Es wurden bisher aber auch körperfremde Strukturen verdächtigt, bei der RA antigenwirksam zu sein. Dazu gehören exogene Agenzien, Viren, Bakterien, veränderte Ig sowie Hsp bakteriellen, viralen und parasitären Ursprungs (Harris 1990).

Unter den Bakterien wurden Borrelien, diphteroide Bazillen, Clostridien und verschiedene Mykoplasmen als ätiologisch bedeutsam für die RA diskutiert. Chary-Valckenaere et al. 1997 konnten keine von Gesunden abweichende Antikörper (AK)-Konstellationen gegenüber spezifischen und nicht spezifischen Borrelien-Antigenen bei RA-Patienten nachweisen.

Unter den Viren wurden insbesondere Picnaviren, parvovirusartige Erreger, das Zytomegalievirus und das Epstein-Barr-Virus (EBV) als Auslöser diskutiert. Das EBV-Glykoprotein 110 besitzt ebenfalls die genannte homologe Aminosäuresequenz der dritten hypervariablen Region von HLA DRB1-Allelen. Es ließen sich bei Patienten, die eine EBV-Infektion durchgemacht haben, AK nachweisen, die dasselbe Peptid von HLA *0401 und Glykoprotein 110 erkannten. Bei einem Teil der RA-Patienten fanden sich EBV-spezifische AK im Blut und EBV-induzierte Antigene in der Synovialis. Da allerdings die Zahl der EBV-infizierten B-Zellen bei RA deutlich erhöht und die Zahl der EBV-induzierten B-Zell-Proliferationen sowie die Antwort der zytotoxischen T-Zellen deutlich reduziert sind, könnte man dies auch als Resultat einer insuffizienten T-Zell-Antwort gegenüber EBV-infizierten B-Zellen bei RA-Patienten interpretieren (Harris 1990).

Ein Hsp von *Escherichia coli*, welches Homologie zu einem Abschnitt von HLA DRB1*0401 aufweist, könnte auf ähnliche Weise via Shared Epitope zur T-Zell-Aktivierung führen. In einer japanischen Studie von Watanabe et al. 2003 wurden die Seren von RA- und Osteoarthritis (OA)-Patienten sowie von gesunden Probanden auf antirekombinantes humanes Hsp60-IgG untersucht. Hsp60 besitzt 60%-ige Homologie mit Hsp65 von Mykobakterien. Es stellte sich ein signifikant höherer Anti-Hsp60-IgG-Spiegel bei RA-Patienten gegenüber

Gesunden heraus, wohingegen kein signifikanter Unterschied zwischen OA-Patienten und Gesunden bestand.

Superantigene bakteriellen oder viralen Ursprungs (z. B. Staphylococcus-Exotoxin) könnten ebenfalls Antigene darstellen. Das Superantigen bindet direkt, also ohne von einer antigenpräsentierenden Zelle prozessiert worden zu sein, an HLA-Klasse-II-Moleküle sowie an den T-Zell-Rezeptor und führt dadurch zur Aktivierung und Proliferation der T-Zelle und damit zur Freisetzung von Zytokinen. Während ein Superantigen an verschiedene HLA-DR-Moleküle binden kann, passt es nur an wenige, spezielle variable Regionen enthaltende V β -Ketten von T-Zell-Rezeptoren. Die Diskussion der Superantigene als arthritogenes Agens ist dadurch entstanden, dass bei einem Drittel der RA-Patienten in der Synovia V β -14-T-Zell-Rezeptor-Ketten nachgewiesen werden konnten, was im Blut von Gesunden selten der Fall ist. Zudem sind sie bei einigen RA-Patienten in der Synovia, aber nicht im Blut nachgewiesen worden. Ähnliche Daten existieren zu V β -2- und V β -16-Ketten. Diese unspezifische Aktivierung von T-Zellen durch Superantigene würde den Misserfolg von Versuchen, klonale T-Zell-Populationen nachzuweisen, erklären, allerdings nicht die HLA-Assoziation (Wolfe und Pincus 1994). Silman et al. 1997 untersuchten Fälle inflammatorischer Polyarthritits (687 Fälle, wovon 345 die ARA-Kriterien erfüllten), die zwischen 1990 und 1994 neu aufgetreten und im Norfolk Arthritis Register der östlichen englischen Region des United Kingdom registriert waren. Er konnte keinen Beweis für eine zeitliche und nur eine geringe örtliche Ballung der RA-Fälle in einer Region feststellen. Ein Zeit-Ort-Zusammenhang wurde nicht eruiert, was gegen die Vermutung einer viralen oder durch andere Mikroorganismen hervorgerufene Triggerung der RA spricht.

Der Vorstellung einer initiierenden Rolle der T-Zellen widersprechend, lässt sich bei Mäusen eine RA-ähnliche erosive Synovitis allein durch Vorhandensein großer Mengen von tumor necrosis factor (TNF)- α auslösen. TNF- α -stimulierte T-Zellen regen wiederum kreislaufartig Monozyten zur TNF- α -Produktion an, wohingegen keine Produktion von Il-10 (Inhibitor von TNF- α) ausgelöst werden kann, was zu einem Überschuss an proinflammatorischen Zytokinen führt. Allerdings würde dieser Ansatz nicht die Assoziation der Erkrankung mit HLA-DR erklären und entspricht am ehesten dem sich selbst aufrechterhaltenden Prozess einer überschießenden Produktion von

proinflammatorischen Zytokinen nach einem unbekannten Initialereignis (Wolfe und Pincus 1994).

Gegenstand aktueller Forschungen ist die Theorie, dass modifizierte Proteine die Ursache für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Entzündungsreaktionen sind. Auf einigen menschlichen Proteinen, dazu gehören auch Fibrin, (Pro)Fibrinogen, Keratin und Vimentin, ist Citrullin enthalten. Citrullin resultiert aus einer enzymatischen posttranslationellen Modifikation der Aminosäure Arginin. Es scheint, dass citrullinierte Proteine während der finalen Stadien des Zyklus einiger Zellen generiert werden. Profibrinogen, welches in den Keratohyalingranula menschlicher bukkaler Mukosazellen präsent ist, wird während der Zelldifferenzierung proteolytisch in verschiedene Untereinheiten gespalten und citrulliniert. Vimentin und Histone werden während der Apoptose von Makrophagen, Fibrin hingegen wird in entzündetem Gelenkgewebe citrulliniert. Interessanterweise ist das entzündete Gelenk der Hauptproduktionsort von Anti-CCP-AK. Die Anti-CCP-AK-Spiegel sind im Pannus wesentlich höher als in der dazugehörigen Synovialflüssigkeit und im Serum. Des Weiteren produzieren B-Zellen aus der Synovialflüssigkeit von RA-Patienten im Gegensatz zu B-Zellen aus dem Serum oder von Gesunden spontan Anti-CCP-AK (van Venrooij et al. 2002).

Die so genannten advanced glycation endproducts (AGE) entstehen in mehreren Schritten durch nichtenzymatische Glykierung von Proteinen aber auch von Phospholipiden und Nukleinsäuren. Die Veränderung der Proteine führt zu veränderten Eigenschaften. Außerdem resultiert die Bindung der AGE an den advanced glycation endproducts- specific receptor (RAGE) in der Auslösung von intrazellulärem oxidativen Stress, welcher wiederum über nuclear factor (NF)- κ B die Genexpression moduliert (Nawroth et al. 1999). Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe zeigten das Vorhandensein des AGE N-Carboxymethyllysine in der synovialen Deckzellschicht, der darunter liegenden Schicht und im Endothel synovialer Gefäße bei RA- und OA-Patienten. In Gewebeproben von Gesunden hingegen konnte N-Carboxymethyllysine lediglich in geringem Umfang in synovialen Endothelzellen nachgewiesen werden. N-Carboxymethyllysine war in Makrophagen und aktivierten T-Zellen, nicht jedoch in B-Zellen zu finden (Drinda et al. 2002). Des Weiteren konnte eine positive Korrelation zwischen dem AGE Pentosidin,

welches im Serum von RA-Patienten wesentlich höhere Spiegel als im Serum von Gesunden aufwies, und den Entzündungsparametern BSG, CRP und IL-6 im Serum gezeigt werden (Hein et al. 2004).

Die zweite Theorie befasst sich mit den veränderten Fibroblasten der Synovialis. Die gesunde Synovialmembran besteht aus lockerem netzartigen Bindegewebe, das einige Blutgefäße und nur wenige Makrophagen und Lymphozyten enthält. Sie ist durch die synoviale Deckzellschicht begrenzt. Diese ist 2- bis 3-lagig und besteht aus Typ-A-Zellen (Makrophagen) und den fibroblastenartigen Typ-B-Zellen (Synoviozyten).

In Tierversuchen konnte durch Transfer von Synovialfibroblasten aus betroffenen Gelenken von RA-Patienten in die Kniegelenke von severe combined immunodeficiency (SCID)-Mäusen, also in Abwesenheit eines intakten Immunsystems, eine Arthritis induziert werden. In einer weiteren Studie wurden die Synovialfibroblasten der SCID-Mäuse in einem dritten Schritt in Gelenke gesunder Mäuse transferiert und induzierten dort eine Synovialfibroblasten-spezifische, T- und B-Zell-unabhängige, TNF-abhängige, Arthritis-ähnliche Erkrankung. Überraschenderweise konnten die transplantierten Synovialfibroblasten auch in anderen, nicht geimpften Gelenken dieser Mäuse nachgewiesen werden, wo es ebenfalls zu TNF-abhängigen arthritischen Erscheinungen kam (Aidinis et al. 2003).

Fassbender beschreibt schon 1985, dass während der exsudativen Phase des Krankheitsprozesses Deckzellen durch Auflagerungen von Fibrin untergehen. Das Fibrin wird in der Folge nicht durch Granulationsgewebe resorbiert, sondern von Synovialzellen durchwandert. An der Oberfläche angekommen bilden diese dann eine neue Deckzellschicht, und es kommt zur zottigen Hyperplasie. Weiterhin konnte Fassbender in der invasiven Phase beobachten, dass nach der Exsudation im Stroma zurückgebliebene, unreife, dicht gepackte synoviogene Zellformationen ohne gefäßführende Strukturen auf knorpelige und knöcherne Strukturen übergreifen und deren Zerstörung einleiten. Er bezeichnete diese Zellverbände als tumor-like cells. Da die Ernährung dieser Zellen per diffusionem funktioniert, sind die meisten von ihnen sehr kurzlebig. Die überlebenden Zellen reifen zu Fibroblasten aus und führen dann zu Kollagenfaser- und Pannusbildung. Roivainen et al. 1996 verglichen die

Onkoprotein-Expression in Synovialgewebe von Patienten mit verschiedenen Formen von Arthritis. Onkoproteine werden von Onkogenen codiert. Sie bekommen pathologische Bedeutung, wenn sie entweder durch fehlerhafte Prozesse vermehrt gebildet werden oder durch vorausgegangene Mutationen verändert sind. Da ihre ursprünglichen Aufgaben im Bereich der Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung liegen, kann die quantitative und qualitative Modifikation zu malignem Wachstum führen. Folgende Onkoproteine ließen sich nachweisen: Myc, Myb, Fos, Jun und Ras. In Synovialgewebe gesunder Probanden fand sich nur eine schwache oder gar keine Onkoprotein-Expression. Es ergab sich eine direkte Korrelation zwischen Expression von Myc, Myb, Fos, Jun mit dem Grad der synovialen Hyperzellularität sowie mit der lymphozytären Infiltration der Synovia. Insgesamt ließ sich kein krankheitsspezifisches Expressionsmuster feststellen, so dass die Autoren eher auf eine entzündungsbedingte Zunahme der Protoonkogen-Produkte schließen. Pap et al. 2004 fanden durch Versuche an SCID-Mäusen heraus, dass die Hemmung eines der Moleküle c-Myc und Ras das destruktive Potential der Synovialfibroblasten reduziert, und dass die kombinierte Hemmung beider Moleküle sogar deren Apoptose induziert und somit die Knorpelzerstörung komplett verhindert. Ceponis et al. 1999 verglichen die Zellapoptose in Gelenkgewebe von Patienten mit Arthritis psoriatica, Reaktiver Arthritis und RA. Insgesamt betrachtet, lag bei Allen eine gegenüber den Kontrollen erhöhte Apoptoserate vor. In der Deckzellschicht waren in den drei Gruppen die Apoptoserate und die Art der apoptotischen Zellen ähnlich. Es stellte sich heraus, dass bei RA-Patienten neben lokalen Clustern apoptotischer Zellen in einigen Bereichen nur wenig apoptotische Zellen in der Deckzellschicht und darunter liegenden Schichten nachweisbar waren, und dass im Gegensatz zu den anderen beiden Arthritisformen die größte Deckzellhyperplasie vorlag. In den perivaskulären Entzündungsinfiltraten war in allen drei Gruppen ein sehr geringer Anteil der apoptotischen Zellen den lymphoiden Zellen zuzuordnen, was gut mit der Beobachtung vorangehender Studien harmoniert, dass in Lymphozyten des erkrankten Synovialgewebes bei RA und OA eine hohe Expressionsrate von Mitgliedern der Apoptose-Inhibitor-Familie bcl-2 gefunden wurde (Firestein et al. 1995, Schirmer et al. 1998, Hayashida et al. 2000). Die Reaktive Arthritis hob sich von den anderen Arthritiden dadurch ab, dass bei ihr

eine hohe Apoptosefrequenz inflammatorischer mononukleärer Zellen nachweisbar war, womit die spontane Selbstheilungstendenz erklärt werden könnte. Zusammen mit der Rekrutierung von inflammatorischen Zellen könnte die - relativ gesehen - geringe Apoptoserate und der geringe Anteil apoptotischer inflammatorischer Zellen bei RA die Deckzellhyperplasie erklären. Yamanishi et al. 2002 untersuchten Synovialgewebe von RA-Patienten auf Vorhandensein von Mutationen des Tumorsuppressor-Proteins p53, welches eine zentrale Rolle in der Regulation des Zellzyklus spielt. Die Autoren fanden reichlich Mutationstypen, die charakteristisch sind für einen kausalen Zusammenhang mit oxidativem Stress, und welche hauptsächlich in der synovialen Deckzellschicht, weniger in darunter liegenden Schichten anzutreffen waren. Es konnten außerdem regionale Anhäufungen von p53 gefunden werden, was für clonales Wachstum der Zellen spricht. Da p53 für die Regulation der Il-6-Genexpression verantwortlich ist, wurde weiterhin das Il-6-Expressionsmuster mit dem Vorhandensein von p53-Mutationen verglichen, und es stellten sich größere Mengen Il-6 an Orten starker p53-Mutationshäufigkeit dar. Seemayer et al. 2003 verglich am SCID-Maus-Modell normale und rheumatoide Synovialfibroblasten. Die rheumatoiden Synovialfibroblasten waren im Gegensatz zu den normalen Synovialfibroblasten deutlich invasiv und 20% der Knorpel-destruierenden Synovialfibroblasten exprimierten p53 im Zellkern. Zellen außerhalb der invasiven Zonen hingegen waren negativ für p53. In einer weiteren Untersuchung konnten Seemayer et al. 2003 durch Nachweis des Zellzyklus-assoziierten Proteins Ki67 keine gesteigerte Proliferation bei letzteren feststellen. Stattdessen fand sich eine veränderte Expression von Adhäsionsmolekülen: mehr vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 und weniger intracellular cell adhesion molecule (ICAM)-1 als bei gesunden Synovialfibroblasten sowie Matrixmetalloproteinasen (MMP). Ihrer Meinung nach ist das invasive Verhalten der Synovialfibroblasten bei RA also nicht durch Proliferation dieser, sondern durch veränderte Aktivierung intrazellulärer Signaltransduktion bedingt. Kinne et al. 2003 untersuchten synoviale Fibroblasten und Makrophagen von Patienten mit RA und anderen inflammatorischen Gelenkerkrankungen auf chromosomale Aberrationen und fanden in beiden Zelltypen im Gegensatz zu Lymphozyten aus dem peripheren Blut krankheitsunspezifische Veränderungen verschiedener Chromosomen.

Auch in Makrophagen- gewonnen durch bronchoalveoläre Lavage von Patienten mit Chronic Obstructive Pulmonal Disease- und in synovialen Fibroblasten und Makrophagen von Patienten mit Gelenktrauma ließen sich Chromosomenaberrationen nachweisen, was insgesamt dafür spricht, dass eine lokale Entzündung solche Veränderungen begünstigt bzw. diese auslöst. Unklar bleibt bei all diesen Ansätzen allerdings die Ursache für die Transformation der Fibroblasten.

5. Pathogenetische Endstrecke

Die Grundlage der Gelenkdestruktion ist die Neovaskularisation. Makrophagen setzen Zytokine frei (heparin-binding growth factor), die das Einsprossen neuer Gefäße ins Synovialgewebe bewirken. Die endothelialen Zellen exprimieren Plasminogenaktivator und MMP, welche ihnen das Eindringen ins Bindegewebe erleichtern. Ein weiterer Schritt, der durch Faktoren wie IFN- γ , Il-1, TNF getriggert wird, ist die Adhäsion von zirkulierenden Lymphozyten an Endothelzellen postkapillärer Venolen in der Synovialis. Dieser Prozess wird durch Rezeptor-Liganden-Paare wie beispielsweise leucocyte function associated antigen (LFA)-1 / ICAM-1 und very late activation antigen (VLA)-4 / VCAM-1, die sich zwischen Endothelzellen und T-Zellen bilden, erleichtert, wobei durch spezifische homing-Rezeptoren bestimmte T-Zell-Subpopulationen bevorzugt werden. Im Anschluss migrieren die T-Zellen durch Endothelzellschicht und Basalmembran und reichern sich rund um die Blutgefäße an, was ihnen durch Integrin-vermittelte Bindung an die Bindegewebsbestandteile Fibronektin, Kollagen und Laminin gelingt. Solche Integrine sind VLA-4, 5 und 6. Eine weitere Möglichkeit der Verankerung im Synovialgewebe ist die homologe Adhäsion zwischen T-Zellen vermittelt durch VLA-4, CD44 und LFA-1 sowie die heterologe Adhäsion zwischen T-Zelle und Synoviozyt durch CD2-LFA-3-Interaktion. In der Synovialmembran gibt es mehr T- als B-Zellen. Von den T-Zellen binden T-Helfer- und CD45Ro-positive T-Gedächtniszellen leichter an Adhäsionsmoleküle der Endothelzellen, als T-Suppressor-Zellen. Mit Hilfe von Il-2, freigesetzt durch T-Helfer-Zellen, werden in der Synovialis B-Zellen zur Proliferation sowie zur Differenzierung zu AK-produzierenden Plasmazellen angeregt (Harris 1990, Wolfe und Pincus 1994). Wie die von Plasmazellen produzierten RF (gegen IgG gerichtete AK) zum

Krankheitsprozess beitragen, ist nicht geklärt. Es wird vermutet, dass sie die Antigenpräsentation erleichtern. Außerdem können Immunkomplexe bestehend aus RF und IgG, welche u. a. in oberflächlichen Knorpelschichten ausfallen, durch Komplementaktivierung und Stimulation der Zytokinsynthese zur Krankheitsaktivität beitragen (Feldmann et al. 1996). Ebenso werden Monozyten durch die inflammatorischen Zytokine IL-1, TNF- α (welche sie auch selbst sezernieren) und granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in betroffene Gelenke gelockt und reifen dort, getriggert durch GM-CSF und 1, 25-Dihydroxycholecalciferol, zu gewebständigen Makrophagen. Diese produzieren weniger proinflammatorische Zytokine als Monozyten. Sie sind eher befähigt, antiinflammatorische Substanzen wie den IL-1-Rezeptorantagonisten (Ra) freizusetzen. In neueren Forschungsarbeiten wurde das High mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1) als inflammatorischer Mediator entdeckt. HMGB-1 ist ein aus drei Domänen bestehendes intranukleäres, chromosomales Protein, das durch Stabilisierung der DNA-Krümmung die Gentranskription erleichtert. Das Protein konnte bei Patienten mit Sepsis auch als extrazellulärer Bestandteil im Blut nachgewiesen werden. Ebenso ist es bei nekrotischen, also mit Entzündung verbundenen, Prozessen extranukleär gefunden worden - bei Apoptose jedoch nicht. Kokkola et al. 2002 untersuchten das Verteilungsmuster des HMGB-1. Im Gelenkgewebe gesunder Ratten ist HMGB-1 auf den Zellkern beschränkt. Bei Ratten mit experimentell erzeugter Arthritis sowie bei Patienten mit RA ließ es sich jedoch zusätzlich auch im Zytoplasma mononukleärer Zellen und im Extrazellulärraum nachweisen. Durch Untersuchungen der Synovialflüssigkeit von RA-Patienten konnten die Autoren das extrazelluläre Vorkommen von HMGB-1 bestätigen. Weitere Versuche wiesen die Sekretion von HMGB-1 durch aktivierte Monozyten und Makrophagen nach. Des Weiteren besitzt HMGB-1 das Potential, die verzögerte Ausschüttung inflammatorischer Zytokine zu fördern. Durch Versuche an Mäusen konnte gezeigt werden, dass die B-Box des Proteins über pro-, die A-Box hingegen über antiinflammatorische Eigenschaften verfügt. An Mäusen mit kollageninduzierter Arthritis wurden durch systemische Verabreichung der A-Box bereits viel versprechende therapeutische Versuche unternommen. In Untersuchungen zur Wirkungsweise von HMGB-1 konnte eine Bindung an RAGE nachgewiesen werden. RAGE ist

ein transmembranöses Protein der Ig-Superfamilie. Drinda et al. 2004 wiesen RAGE in Synovialgewebe von RA-Patienten auf synovialen Deck- und Stromazellen, vielen T-Zellen und einigen Makrophagen nach, wohingegen B-Zellen meist RAGE-negativ waren. HMGB-1 zeigte für RAGE eine höhere Affinität als deren eigentliche Liganden- die AGE. Die Interaktion zwischen RAGE und HMGB-1 mündet in verschiedene Signaltransduktionswege, u. a. resultiert eine NF- κ B-Translokation, was die Ausschüttung inflammatorischer Zytokine aktiviert (Andersson et al. 2002). Die Synoviozyten (entsprechen den B-Zellen der synovialen Deckzellschicht bzw. den spezialisierten Fibroblasten der Synovialmembran) proliferieren während der rheumatoiden Synovitis. Die beteiligten Zytokine sind hauptsächlich Produkte aktivierter Makrophagen: transforming growth factor (TGF)- β , saurer und basischer fibroblast growth factor (FGF), Il-1, Il-6, TNF- α . Zusätzlich stimulieren sich die Synoviozyten autokrin durch TGF- β , basischen FGF, Il-1, Il-6 und epidermal growth factor (EGF). Das Zytokin Il-6 stimuliert die Akute-Phase-Reaktion der Leber und regt B-Lymphozyten zur Produktion von Ig sowie RF an. Die Faktoren TNF- α und Il-1 stimulieren die Synoviozyten zur Sekretion der Metalloproteasen Kollagenase, Gelatinase und Stromelysin. Zusätzlich wird durch TGF- β die Ausschüttung von MMP-1, 2, 3, Kollagenase, Stromelysin und urokinase type plasminogen activator (UTPA) angeregt. UTPA verstärkt die Entzündung, da Plasmin an der Fibrinolyse beteiligt ist, welche die Zellmigration durch Anhäufung von Fibrinspaltprodukten fördert und weil es zum Umbau des Bindegewebes beiträgt. Als Gegenpart für all diese Prozesse schütten die Synoviozyten den tissue inhibitor of metalloproteases (TIMP) aus und bilden Kollagen. Die Balance zwischen aggressiven und protektiven Faktoren ist bei RA deutlich aufgehoben. IFN- γ beispielsweise, welches hinsichtlich Initiierung der HLA DR-Expression, Proliferation sowie Produktion von Kollagenase und GM-CSF durch Synoviozyten einen Antagonisten von TNF- α darstellt ist im rheumatoiden Gelenk nur in geringen Mengen vorhanden. Ein weiteres Beispiel ist das verminderte Ansprechen von T-Zellen auf die aktivitätshemmende Wirkung von TGF- β (Wolfe und Pincus 1994).

Die Proteasen sind gemeinsam in der Lage, Makromoleküle der Extrazellulärschicht wie Proteoglykane und Kollagen abzubauen und dadurch das Gelenk zu zerstören. Anhand von Versuchsreihen an humanen synovialen

Fibroblasten isoliert aus rheumatoidem Pannus stellten Mac Naul et al. 1990 folgende Hypothesen auf: Stromelysin und Kollagenase werden nicht immer koordiniert exprimiert; Il-1 ist im Vergleich mit TNF- α ein stärkerer Induktor der Stromelysinexpression; weder TNF- α noch Il-1 beeinflussen die Expression von TIMP; TNF- α und Il-1 haben einen synergistischen Effekt auf die Stromelysinexpression.

6. Therapie

Die Therapie der RA hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt. In der historischen Therapiepyramide basierte die Behandlung nach Ausschöpfung von körperlicher Schonung, physikalischer Therapie und Krankengymnastik auf nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Diese wirken schnell, besitzen analgetische sowie antientzündliche Eigenschaften und unterscheiden sich primär in ihrer Kinetik (Wilske und Healey 1990). Erst bei fehlendem Ansprechen auf NSAR, bei progressiver Gelenkdeformierung und radiographisch sichtbaren Gelenkspaltverschmälerungen oder Erosionen und bei Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen nahm man ein so genanntes step-up zu „milden“ disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) wie Chloroquin, Hydroxychloroquin, Auranofin, Sulfasalazin und bei Misserfolg dieser zu „stärkeren“ DMARD wie parenteral verabreichtem Gold, D-Penicillamin, Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Methotrexat vor (Ward 1990, Miehe 1994, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines 1996, Choy und Scott 1997). DMARD unterscheiden sich von den NSAR durch ihre verzögert einsetzende Wirkung und durch Fehlen einer analgetischen Komponente. Allerdings sind sie fähig die Erkrankung in einer mehr fundamentalen Art zu modifizieren, was sie durch unterschiedlichste Wirkungsmechanismen tun (Wilske et al. 1990). Der Platz der Glukokortikoide in der Pyramide war nie befriedigend definiert. Glukokortikoide wurden von einigen Ärzten sehr früh eingesetzt, wenn der Patient nicht auf NSAR ansprach bzw. diese nicht tolerierte, von anderen zeitweise zur Überbrückung der Phase, in der die DMARD noch keinen Effekt zeigten, einige verwendeten die Glukokortikoide niedrig dosiert zusätzlich zu anderen Therapeutika bei langer progressiver RA und wieder andere gaben hohe Dosen bei lebensbedrohlichen Komplikationen (Mc Duffie 1990). Intention

der beschriebenen Strategie war es, Nebenwirkungen zu vermeiden und nicht überzuthrapieren.

Aktuelle Strategie ist es, die alte Pyramide auf den Kopf zu stellen, also zu Beginn - in der Phase der stärksten, zerstörenden Inflammation (Fex et al. 1996, Plant et al. 1998, Van der Horst-Bruinsma et al. 1998, Lindqvist et al. 2003) und der höchsten Chance auf klinische Verbesserung - mit hochpotenten Substanzen zu therapieren. Danach ist ein so genanntes step-down möglich. Man hat diesen Regimewandel unternommen, da es Evidenz dafür gibt, dass erstens die Risiken einer unbehandelten RA höher einzuschätzen sind, als die Toxizität der DMARD, dass zweitens auf lange Sicht tatsächlich NSAR, v. a. bei Berücksichtigung des therapeutisch-toxischen Verhältnisses bei RA, gefährlicher sind als DMARD, und dass drittens NSAR den DMARD bezüglich ihrer Wirkung bei RA unterlegen sind (Fries 1990, Emery et al. 1999). Laut einer klinischen Studie von van der Heide et al. 1996 war in der Patientengruppe therapiert mit NSAR und DMARD gegenüber der Gruppe therapiert nur mit NSAR nach einem Jahr ein signifikanter Unterschied bezüglich bestimmter Parameter zu verzeichnen. Hinsichtlich Behinderung, Schmerz, Gelenkscore und BSG waren in Ersterer deutlich bessere Ergebnisse erzielt worden. Radiologische Progression war in beiden Gruppen zu finden, allerdings in Ersterer schwächer. In einer weiteren Studie konnten Stenger et al. 1998 nachweisen, dass bei Hochrisikopatienten, die von Beginn an mit DMARD behandelt wurden, gegenüber denen therapiert nach dem historischen Schema, die radiologische Progression nach einem halben Jahr Therapie deutlich abnahm. Ähnliche Ergebnisse, die für eine frühe Intervention mit DMARD sprechen erhielten Möttönen et al. 1996 und Fries et al. 1996. Für Methotrexat ergab sich im Vergleich mit anderen DMARD sogar eine Reduktion der Mortalität, insbesondere durch kardiovaskuläre Erkrankungen (Choi et al. 2002). Oben genannte DMARD sind in letzter Zeit durch TNF- α -Blocker, IL-1-Ra und Leflunomid, welches durch Hemmung der Pyrimidinsynthese die T-Zell-Proliferation reduziert, bereichert worden. TNF- α -Blocker werden derzeit bei Patienten eingesetzt, die auf andere DMARD nicht ansprechen - entweder an Stelle dieser oder in Kombination. Es sollte sich ein schneller Wirkungseintritt innerhalb von 4 bis 16 Wochen zeigen. Anderenfalls muss die Therapie überdacht werden (Bathon et al. 2000, Consensus Statement 2000).

Physikalische Therapie ist weiterhin ein essentieller Bestandteil der Gesamtbehandlung. Ziel sind hierbei Schmerzlinderung, Entzündungshemmung, Aufrechterhaltung, Wiederherstellung bzw. Kompensation von Funktionen des Bewegungsapparates sowie Unterstützung von Reparationsvorgängen (Mucha 2002). Die vielfältigen Maßnahmen sind nicht primär entlastend, sondern irritieren entzündliche Prozesse durch ihren Reiz- und Reaktionscharakter und bedürfen daher einer strengen Indikationsstellung (Schmidt 1993). Nach Ausschöpfung sämtlicher konservativer Maßnahmen können operative Eingriffe notwendig sein. Grob unterscheidet man in der Rheumachirurgie zwischen entlastenden, korrigierenden, mobilisierenden und versteifenden Eingriffen (Miehlke 1993). Zusätzlich kann bei RA eine Diät nützlich sein. Nachgewiesene milde antiphlogistische Wirkung haben Omega-3-Fettsäuren und möglicherweise auch Vitamin E. Eine passagere Reduktion von Entzündungssymptomen wird dem Fasten zugesprochen. Durch Verminderung der Arachidonsäurezufuhr auf ca. 50 mg/d (bei üblicher Kost 200 - 400 mg/d) ist bei vegetarischer Ernährung eine milde antiphlogistische Wirkung denkbar. In Einzelstudien wurde bei Verzehr von veganer Kost eine kurzfristige klinische Besserung beobachtet und als Wirkmechanismus eine Veränderung der Darmflora diskutiert. Allerdings ist bei langfristiger Ernährung dieser Art das Entstehen von Eiweiß- und Eisenmangel möglich (Schmidt 1993, Schmidt 2000). Eine mediterrane Diät, die reich ist an Obst und Gemüse, Getreideprodukten, Hülsenfrüchten, Fisch, Olivenöl und moderaten Rotweingenuss erlaubt, kann laut Sköldstam et al. 2003 zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität führen.

7. Verlauf

Der Verlauf ist bei 50 - 70% pseudo-linear progredient (davon ein Viertel rapid, drei Viertel schleichend). Meist entwickeln sich bei dieser Verlaufsform radiologische Veränderungen bereits nach 2 Jahren, wobei nicht alle Gelenke gleich stark destruiert werden, und häufig zuerst befallene Gelenke die rascheste Progression aufweisen. 15 - 30% der Fälle sind mild bis mäßig progredient (mit längeren Teil- und kurzen Vollremissionen). Von Patienten mit dieser Verlaufsform sind rund 30% allein mit NSAR therapierbar. Weniger als 10% der RA-Verläufe sind nicht progredient (unregelmäßig rezidivierend mit

längeren Vollremissionen). Zu 60 - 90% ist die RA erosiv und zu 10 - 40% nicht bzw. wenig erosiv. Von Remission spricht man wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: Morgensteife kürzer als 15 Minuten, Abwesenheit von chronischem Krankheitsgefühl, Gelenkschmerzen, Druckempfindlichkeit, Synovialitis und Tendosynovialitis, einer BSG < 30 mm/1.h bei Frauen und < 20 mm/1.h bei Männern (Miehle 1994).

8. Folgen

Die unbeeinflusste RA resultiert in Fehlstellungen und damit in Funktionsverlust von Gelenken. Im täglichen Leben sind Deformierungen der Hände für die Patienten besonders beeinträchtigend. Typische Folgen sind die Schwanenhalsdeformität (Überstreckung der Fingermittel- und Beugung der Endgelenke), die Knopflochdeformität (Beugestellung der Fingermittel- bei Überstreckung der Endgelenke infolge des Abgleitens der Strecksehnen nach volar), die 90/90-Deformität des Daumens (starke Flexion von Grund- und Überstreckung im Interphalangealgelenk), die Bajonett-Stellung der Hand, das Karpaltunnelsyndrom (durch synovialitische und tendosynovialitische Schwellungen an der Volarseite der Handgelenke), die Ulnar- bzw. Fibulardeviation der Finger bzw. Zehen in den Grundgelenken, der rheumatische Spreizfuß (durch Auseinanderdriften der Mittelfußknochen), die atlantodentale Dislokation (durch Lockerung des Transversalverbandes des 1. Halswirbels) mit drohender Rückenmarkskompression bzw. hohem Querschnitt, die Bakerzyste (durch Entzündungen im Bereich der Kommunikationsstelle von Bursa gastrocnemiosemimembranosa und Kniegelenkshöhle, seltener durch Aussackung der hinteren Kniegelenkshöhle) und Rheumaknoten (Gerok et al. 2000). Escalante et al. 2005 zeigten, dass neben der Gelenkdeformierung ebenso die Gelenkentzündung für funktionelle Einbußen bei RA-Patienten verantwortlich ist.

Zu den wichtigsten extraartikulären Manifestationen zählen Vaskulitiden, Peri- und Endokarditis, granulomatöse Myokarditis, Pleuritis, Lungenfibrose, Bronchiolitis, Keratoconjunctivitis sicca, (Epi)Skleritis (Gerok et al. 2000).

Die Mortalität von RA-Patienten ist gegenüber gesunden Menschen erhöht. Sie erreicht ihren Gipfel zwischen drittem und zehntem Jahr nach Erstbeobachtung. Die Lebenserwartung kann bei Frauen um 15 und bei Männern um 5 Jahre

vermindert sein. Infektionen, renale und pulmonale Erkrankungen sind laut Miehe 1994 die Hauptursachen der erhöhten Mortalität. Pincus et al. 1994 stellten als Haupttodesursachen bei RA kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebsleiden, gastrointestinale, pulmonale und Infektionskrankheiten fest. Eine erhöhte Anzahl betroffener Gelenke, eine schlechtere Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens in Fragebögen, schlechtere Messwerte des funktionellen Status, kardiovaskuläre Komorbidität sowie höheres Alter und geringer Bildungsstand sind ihrer Meinung nach als prognostische Werte einer höheren Mortalität bei RA-Patienten zu betrachten. Bedingt durch die hohe Komorbidität von RA-Patienten fanden Capell et al. 2002 nach 20-jähriger Beobachtung bei mehr als 60% der Patienten eine Medikation für kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen sowie für Osteoporose. Goodson et al. 2002 beobachteten bereits in den ersten Erkrankungsjahren eine erhöhte Mortalitätsrate allerdings nur unter den RF-positiven Patienten, wobei die häufigste Todesursache kardiovaskuläre Erkrankungen waren. Laut Minaur et al. 2004 ist die Lebensdauer von RA-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung deutlich reduziert, wobei die häufigste Ursache dafür kardiovaskuläre Erkrankungen sind. Taysi et al. 2004 wies bei RA-Patienten signifikant höhere Lipoprotein-A- und signifikant niedrigere high density lipoprotein (HDL)- und Apolipoprotein-A-1-Konzentrationen im Vergleich mit Gesunden nach, was ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bedeutet. Disease Activity Score (DAS28), BSG und CRP korrelierten positiv mit dem Lipoprotein-A-Level.

Die RA hat durch physische Einbußen auch psychische und soziale Folgen für die Betroffenen, was wiederum eng mit ökonomischen Auswirkungen auf die gesamte Gesellschaft in Verbindung steht. Ruof et al. 2003 kalkultierten die durchschnittlichen Kosten des Gesundheitssystems pro Jahr für einen RA-Patienten mit 3815 €, wovon 2312 € direkt RA-bedingt waren. Nach seinen Berechnungen werden davon 73,7% (1704 €) für ambulante, 24% (555 €) für stationäre und 2,3% (53 €) für sonstige medizinische Dienste verbraucht. Von den ambulanten Kosten wiederum seien 1019 € für Medikamente, 323 € für Arztbesuche, 185 € für diagnostische und therapeutische Tests sowie 168 € für Hilfsmittel und Hilfen ausgegeben worden. Hinzu kommen noch die Kosten im Zusammenhang mit Krankschreibungen (durchschnittlich 2835 € pro Jahr für

berufstätige RA-Patienten) und Erwerbsunfähigkeit (durchschnittlich 8358 € pro Jahr für erwerbsunfähige RA-Patienten). Wolfe et al. 1998 stellten fest, dass 25% der RA-Patienten nach 6,4 und 50% nach 20,9 Erkrankungsjahren arbeitsunfähig sind. Zudem hatten die arbeitsunfähigen RA-Patienten einen durchschnittlichen Einkommensverlust von rund 35%, was zu den indirekten ökonomischen Verlusten zählt. Mit den indirekten Kosten beschäftigten sich auch Gabriel et al. 1997 und stellten bei RA-Patienten signifikant häufiger eine Arbeitszeitreduktion, eine gänzliche Aufgabe der Arbeit, einen Arbeitsplatzverlust, einen vorzeitigen Ruhestand und eine erfolglose Arbeitsplatzsuche fest. Des Weiteren sind RA-Patienten häufiger auf Haushaltshilfe, Kinderbetreuung und sonstigen Service angewiesen als Gesunde, was sie zusätzlich finanziell belastet.

9. Prognostische Variablen

Die RA ist durch intermittierende Schübe von Krankheitsaktivität gekennzeichnet, wobei die Gelenkdestruktion kontinuierlich mit der Anzahl und Intensität der Schübe zunimmt. Daher sollte bei Einschätzungen von prädiktiven Markern, welche von der Krankheitsaktivität abhängig sind, der Faktor Zeit berücksichtigt werden. Man kann diese Variablen also in aktivitätsabhängige und -unabhängige unterteilen.

Zu Ersteren gehören beispielsweise BSG, CRP, Serumamyloidprotein A (SAA), Serumhyaluronsäure (HS), MMP, Komplementfaktor (C)1q, crosslinked carboxy terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I), mannose binding lectin (MBL), Health Assessment Questionnaire (HAQ), DAS28, Zahl geschwollener Gelenke, und Ritchie-Score.

Zu Letztgenannten zählen positive Familienanamnese, HLA DR4-Status, frühe Erosionen, Geschlecht, BMI sowie Rheumaknoten.

Unabhängig davon wird das Vorhandensein von krankheitsassoziierten Ig betrachtet. Dazu gehören RF, citrullinated peptide antibodies, Antinukleäre AK (ANA) und Anti-Sa-AK.

a. Von der Krankheitsaktivität abhängige Variablen

1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Die BSG misst die Sedimentationsrate von Erythrozyten in Zitratblut. Sie wird beeinflusst von der Zusammensetzung des Plasmas sowie von der Erythrozytenmorphologie und -aggregation. Nach Westergren wird die BSG in graduierten Sedimentationssäulen bei Raumtemperatur bestimmt und nach einer sowie nach zwei Stunden abgelesen (Schmidt 2000). Es gelten in Tabelle 1 angegebene Referenzbereiche.

Tab. 1 Referenzbereich der BSG

Zeit	männlich	weiblich
1. Stunde	3 - 8 mm	6 - 10 mm
2. Stunde	5 - 18 mm	5 - 20 mm

Die BSG spiegelt indirekt erhöhte Konzentrationen von Serumproteinen, Fibrinogen, anderen Akute-Phase-Proteinen und Ig wider (Wollheim et al. 1992). Eine erhöhte BSG findet man bei Entzündungen, Tumoren, schweren Anämien, Dys- und Paraproteinämien sowie Amyloidose. Vermindert ist sie bei Polyglobulie, Polycythaemia rubra vera und Lebererkrankungen (Pschyrembel 1998). Für die Einordnung der BSG sind folgende Kriterien zu berücksichtigen: einfache Verfügbarkeit und Durchführung sowie geringe Kosten; Differenzierung von entzündlichen und nichtentzündlichen Prozessen; relativ langsame Veränderung nach entzündlichem Reiz; fehlende Spezifität für entzündliche Veränderungen; Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, rotem Blutbild und Medikamenteneinnahme; nur bedingte Korrelation mit dem Ausmaß der Entzündung (Schmidt 2000).

2. C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP ist ein in der Leber synthetisiertes kohlenhydratfreies Protein, dessen Serumkonzentration bei bakteriellen, sowie nichtentzündlichen und nekrotischen Prozessen infolge einer gesteigerten Synthese innerhalb von Stunden bis auf das 1000-fache ansteigen kann. Induziert wird die Synthese v. a. durch Il-1, Il-6 und TNF. CRP besitzt die Fähigkeit, die typenunspezifischen C-Pneumokokkenpolysaccharide zu präzipitieren, Bakterien unspezifisch zu

opsonieren und Komplement zu aktivieren (Pschyrembel 1998, Genth 1993). Die quantitative CRP-Bestimmung erfolgt im Serum oder im Plasma mittels Immunnephelometrie oder Immunturbidimetrie. Eine semiquantitative Bestimmung kann mittels Latexagglutinationstest vorgenommen werden. Das CRP kann genau und reproduzierbar auch aus asservierten, gelagerten Proben bestimmt werden. Der Referenzbereich liegt bei ca. < 5 mg/dl, die Reaktionszeit beträgt 6 - 10 Stunden. Das Ausmaß der CRP Erhöhung reflektiert das Ausmaß einer Entzündung. Mäßige CRP-Erhöhen finden sich bei allen primär- und sekundär entzündlichen rheumatischen Erkrankungen mit leichter bis mäßiger Aktivität; deutliche Erhöhungen findet man in aktiven Erkrankungsphasen; starke Erhöhungen werden bei hochaktiven Erkrankungen, bei Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis beobachtet. Ein plötzlicher Anstieg des CRP kann eine Infektion anzeigen, allerdings kann bei lokalisierten entzündlichen Prozessen eine CRP-Erhöhen im Serum auch ausbleiben. Schließlich kann das CRP als Entzündungsanzeiger auch versagen. Differentialdiagnostisch müssen bei einer CRP-Erhöhen immer infektiöse, maligne und andere, nicht-rheumatische, entzündliche Prozesse erwogen werden (Schmidt 2000).

3. Serumamyloidprotein A (SAA)

SAA zählt zu den Akute-Phase-Proteinen. Es wird prozessangepasst in Hepatozyten gebildet, wobei die Konzentration um das 1000-fache ansteigen kann, besitzt eine kurze Halbwertszeit und ist somit für die Verlaufskontrolle der Entzündungsaktivität geeignet (Genth 1993). O'Hara et al. 2000 gelang es, die SAA-Produktion in Synoviozyten, Makrophagen und Endothelzellen des Synovialgewebes von RA-Patienten nachzuweisen. In einer weiteren Untersuchung fanden O'Hara et al. 2004 in Synoviozyten von RA-Patienten eine SAA-bedingte Induktion von MMP-1 und -3.

4. Serumhyaluronsäure (HS)

HS ist ein Polysaccharid mit hohem Molekulargewicht, das im menschlichen Organismus weit verbreitet vorkommt. Die größten Mengen finden sich im Bindegewebe wie der Synovialmembran und der Synovialflüssigkeit. Erhöhte HS-Level findet man bei Patienten mit RA. Laut Paimela et al. 1991 und Fex et al. 1997 korrelieren die durchschnittlichen HS-Spiegel mit der radiologischen

Progression. Eine prädiktive Bedeutung hinsichtlich der Gelenkzerstörung konnten Fex et al. 1997 für HS allerdings nicht nachweisen.

5. Matrixmetalloproteinasen (MMP)

MMP sind eine Großfamilie proteolytischer Enzyme, deren Substratspezifität sich über zahlreiche Proteine der Extrazellulärmatrix erstreckt. Der Name leitet sich von den gebundenen, zweiwertigen Metallionen ab, wobei es sich zumeist um Zink handelt. Man differenziert zwischen Stromelysinen (MMP-3, -10, -11), Kollagenasen (MMP-1, -8, -13), Gelatinasen (MMP-2, -9) und membran-type MMP (MMP-14, -15, -16, -17, -22, -24, -25). Die verschiedenen MMP-Subtypen haben spezifische Substrate. Von den Kollagenasen wird intaktes Kollagen-Typ-I, -II und -III hydrolysiert. Stromelysine bauen Proteoglykane, Laminin und Fibronectin ab und sind außerdem in der Lage, andere MMP zu aktivieren. Typ-IV- sowie bereits denaturiertes Kollagen wird hauptsächlich von den Gelatinasen abgebaut. Pro-MMP sind Proenzyme der MMP, die, um Extrazellulärmatrix abbauen zu können, z. B. durch IL-1 oder TNF- α aktiviert werden müssen. MMP-Gegenspieler sind die TIMP. Sie bilden 1:1-Komplexe mit MMP. Eine Imbalance zwischen Beiden wird verdächtigt, maßgeblich für die Gewebsdegradation bei RA zu sein (Burmester und Pezzutto 1998). Cheung et al. 2000 fanden eine positive Korrelation zwischen der Serum-pro-MMP-3-Konzentration und Larsen-Score. Tchetverikov et al. 2003 sahen in der Serum-pro-MMP-3-Konzentration eine prädiktive Variable für den Larsen-Score.

6. Komplementfaktor 1q (C1q)

C1q gehört zu den im Serum und auf Zelloberflächen vorkommenden Proteinen, die zusammen als Komplementsystem bezeichnet werden. Sie helfen unabhängig von der Beteiligung von AK bei der Beseitigung eingedrungener Antigene. Zu ihren Hauptwirkungen zählen Lyse fremder Zellen, Aktivierung immunkompetenter Zellen, Opsonierung von Antigen-AK-Komplexen und Begünstigung von deren Phagozytose. C1q ist ein Teil des mannanbindenden C1. Immunkomplexe binden mit hoher Affinität an C1q. Daraus resultiert eine Konformationsänderung von C1 mit Aktivierung von C1r und C1s, welche die Komplementkaskade durch Spaltung von C4 in C4a und C4b anschubsen (Burmester und Pezzutto 1998).

Olsen et al. 1991 fanden keine Korrelation des C1q-Levels mit dem radiologischen Gelenkscore.

7. Crosslinked carboxy teminal telopeptide of type I collagen (CTX-I)

CTX-I ist ein Abbauprodukt von Kollagen-Typ-I, welches sich v. a. im Knochen befindet. Kotaniemi et al. 1994 stellte eine signifikante Korrelation von CTX-I im Serum von RA-Patienten mit dem Larsen-Score fest. Aman et al. 2000 und Garnero et al. 2002 zeigten eine prädiktive Bedeutung des CTX-I für die Stärke der radiologisch erfassbaren Gelenkdestruktion.

8. Mannose Binding Lectin (MBL)

Das MBL ist ein zuckerbindendes Kollektin, welches eine Rolle in der angeborenen Immunabwehr spielt. Es bindet Calcium-abhängig an oberflächliche Zuckerreste zahlreicher Mikroorganismen, was über MBL-associated serine proteases eine Aktivierung von C2, C3 und C4 bewirkt und schließlich in eine Phagozytose der Mikroorganismen mündet. Laut Roos et al. 2001 ist auch IgA in der Lage, durch Bindung an MBL Calcium-abhängig zu einer Komplementaktivierung zu führen. Graudal et al. 2000 und Saevarsdottir et al. 2001 postulieren, dass MBL-Insuffizienz bzw. niedrige Serum-MBL-Spiegel einen Risikofaktor für schnelle bzw. starke radiologische Gelenkdestruktion darstellen.

9. Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Der HAQ erfasst die Bereiche Funktionseinschränkung, Schmerz, Nebenwirkungen von Medikamenten und ökonomische Kosten. Durch graduierte Antwortmöglichkeiten ist eine aktuelle Einschätzung der Aktivität der RA des Patienten erhebbar. Stadium 1 spricht für diskrete Beeinträchtigung täglicher Abläufe, Stadium 2 für eine schwere Beeinträchtigung und / oder Notwendigkeit, sich in einigen Bereichen unterstützen zu lassen, im Stadium 3 ist Inanspruchnahme fremder Hilfe obligat (Miehle 1994). Für eine prädiktive Bedeutung des HAQ hinsichtlich radiologischer Progression sprachen sich van Zeben et al. 1993, Drossaers-Bakker et al. 2000, Molenaar et al. 2002 und Vittecoq et al. 2003 aus.

10. Disease Activity Score (DAS28)

Die DAS28 stellt mit Hilfe der Variablen Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke (bei beiden Angaben werden insgesamt 28 Gelenke berücksichtigt), BSG und Patientenurteil zur Krankheitsaktivität in den letzten 7 Tagen (mit Hilfe einer 100 mm langen Analogskala) die aktuelle Krankheitsaktivität fest. Durch Vergleich mit vorherigen Werten ist eine Einschätzung des Verlaufs möglich. Garnero et al. 2002 stellten für die DAS28 keine prädiktive Bedeutung hinsichtlich der radiologischen Progression fest.

11. Zahl geschwollener Gelenke

Van Zeben et al. 1993 wiesen eine Korrelation zwischen Anzahl geschwollener Gelenke und Gelenkerosionen nach. Laut Jansen et al. 2001 besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl geschwollener Gelenke und initialer Gelenkzerstörung bei RA. Drossaers-Bakker et al. 2002 schlossen die Anzahl geschwollener Gelenke in ein für die radiologische Progression prädiktives Modell ein. Die Anzahl geschwollener Gelenke zu Beginn und während des ersten Erkrankungsjahres sind gemäß Dixey et al. 2004 prädiktiv für den radiologischen Befund nach 3 Jahren.

12. Ritchie-Score

Die Vier-Punkte-Skala des Ritchie-Scores dient dazu, die Druckschmerzhaftigkeit betroffener Gelenke zu erfassen. Es wird unterschieden in nicht, gering, sehr und extrem (der Patient zieht das untersuchte Gelenk reflexartig weg) druckschmerzhaft. Van Zeben et al. 1993 und Mulherin et al. 1996 billigten dem Ritchie-Score eine prognostische Bedeutung für die radiologische Progression zu.

b. Von der Krankheitsaktivität unabhängige Variablen

1. Positive Familienanamnese bezüglich RA

Laivoranta-Nyman et al. 2000 sprachen sich für einen stärkeren genetischen Hintergrund, gemessen an der größeren HLA-DR4-Häufigkeit, bei familiärer im Gegensatz zu nichtfamiliärer RA aus. Eine positive Familienanamnese hat laut Miehle 1994 keinen Einfluss auf den Verlauf der RA.

2. HLA-Typ

Das HLA-System ist ein komplexes autosomal, kodominant vererbtes System von Gewebeantigenen, die mit quantitativen Unterschieden auf den Zellen fast aller Gewebe vorkommen und sich besonders gut auf Leukozyten nachweisen lassen. Der HLA-Gen-Komplex befindet sich auf dem kleinen Arm des Chromosoms 6. Die Regionen HLA-DP, -DQ, -DR codieren HLA-Klasse-II-Moleküle, welche sich auf antigenpräsentierenden Zellen, wie B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, Langerhans-Zellen und aktivierten T-Lymphozyten, befinden und bevorzugt antigene Peptidstrukturen extrazellulärer Parasiten (z. B. Bakterien) binden und diese den T-Helfer-Zellen präsentieren. Die Expression der HLA-Klasse-II-Determinanten auf diesen Zellen kann durch verschiedene Zytokine induziert werden. Die RA ist mit bestimmten HLA-Allelen assoziiert, für die gezeigt werden konnte, dass sie ein bestimmtes Pentapeptid besitzen. Dieses entspricht den Aminosäuren 70 - 74 im Bereich der dritten hypervariablen Region auf der ersten Domäne der β -Kette des HLA-Moleküls. Diese so genannte Shared-Epitope-Sequenz ist an der Oberfläche des HLA-DR so lokalisiert, dass es bei der Antigenpräsentation sowohl mit dem antigenen Peptid als auch mit dem T-Zell-Rezeptor kontaktiert. In dieser Schlüsselposition trägt es also zu immunologischen Ereignissen bei der RA bei. Zu den HLA-DR-Molekülen, die diese Sequenz tragen und somit für RA prädisponieren zählen die Allele DRB1*0401 (in 50% der RA-Fälle), *0404 (in 30% der RA-Fälle), *0405 (in Japan: in 71% der RA-Fälle), *0408, *0101 (in 24% der RA-Fälle bei Kaukasiern; bei israelischen Juden in 28% der RA-Fälle), *1001 und *1402. Homozygotie für DRB1*04-Subtypen oder Epitophomozygotie prädisponieren wahrscheinlich für einen schwereren, früh erosiven Verlauf der RA und für extraartikuläre Manifestationen. Man nennt dieses Phänomen auch Gendosiseffekt (Wolfe und Pincus 1994, Burmester 1998, Wahle et al. 1999, Thomas 2000).

3. Frühe Erosionen

Van Zeben et al. 1993, Jansen et al. 2001, Kaltenhäuser et al. 2001, Bukhari et al. 2002, Drossaers-Bakker et al. 2002, Garnero et al. 2002, Dixey et al. 2004 billigten dem initialen radiologischen Score eine prognostische Bedeutung für die weitere radiologische Progression zu. Dem widersprechen Fex et al. 1996.

4. Geschlecht

5. Body Mass Index (BMI)

Der BMI korreliert mit dem Körperfett und ist relativ unbeeinflusst von der Körpergröße. Als Untergewicht ist ein BMI < 20 definiert, Normalgewicht besteht bei einem BMI zwischen 20 und 25, Übergewicht ist definiert als BMI zwischen 25 und 30, Fettsucht liegt bei einem BMI von über 30 vor (Björntorp und Brodoff 1992).

6. Rheumaknoten

Rheumaknoten entwickeln sich bei seropositiver RA häufig an den Streckseiten von Arm und Ellenbogen und anderen Lokalisationen über Sehnen und Knochen, die besonders druckbelastet sind, aber auch an inneren Organen. Vaskulitis und mechanische Reize tragen zu ihrer Entstehung bei (Miehle 1994). Meyer et al. 1997 fanden für Rheumaknoten eine prädiktive Bedeutung hinsichtlich der Gelenkzerstörung

c. Immunglobuline

1. Rheumafaktor (RF)

RF gehören zu den 7 Diagnosekriterien der RA. Es handelt sich um Auto-AK, die gegen antigene Determinanten der Fc-Region von IgG gerichtet sind. RF sind polyklonal und gehören meist der Klasse IgM an, kommen aber auch als IgG, IgA und IgE vor. Qualitative bzw. semiquantitative RF-Suchtests sind der Agglutinationsnachweis im Latexfixationstest (IgG-beladene Latexpartikel) und im Waaler-Rose-Hämagglutinationstest (IgG-beladene Kaninchen-Erythrozyten). Quantifizierung und Differenzierung gelingen mittels Nephelometrie und enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA). Die Agglutinationstests und die Nephelometrie weisen IgM-RF nach, während IgG- und IgA-RF in geringem Maße oder nur teilweise erfasst werden. Der ELISA erlaubt eine Differenzierung der Ig-Klassen. Als Referenzbereich für nephelometrische Bestimmungen gelten Werte < 40 U/ml. Pathologische Befunde findet man bei RA in 50 - 90% der Fälle, allerdings sind RF keineswegs spezifisch für RA, kommen also bei zahlreichen anderen Erkrankungen sowie bei Gesunden in Abhängigkeit vom Lebensalter (< 60 Jahre in 1 - 5%; > 60 Jahre in 5 - 30%) vor. Der Nachweis in der Synovia kann

dem Nachweis im Serum vorausgehen (Eidner 1995, Schmidt 2000, Thomas 2000).

2. Citrullinated peptide antibodies (Anti-CCP-AK)

Um AK gegen citrullinierte Proteine bzw. Peptide zu detektieren, gibt es drei Möglichkeiten: erstens den Nachweis des Antiperinukleären Faktors (APF), zweitens des Antikeratin-AK (AKA) und drittens des Anti-CCP-AK. Zwischen diesen kommt es zu Überschneidungen. Bas et al. 2000 sowie Bizzaro et al. 2001 stellten eine hohe Spezifität der Anti-CCP-AK für RA fest. Erstere konnten allerdings keine prädiktive Bedeutung hinsichtlich der Gelenkdestruktion feststellen. Vencovsky et al. 2003 ermittelten eine gegenüber den RF stärkere prädiktive Bedeutung der Anti-CCP-AK für den Larsen-Score. Nielsen et al. 2004 fanden bei Patienten mit Vorhandensein von Anti-CCP-AK vor Krankheitsbeginn später häufiger radiographisch feststellbare Gelenkerosionen. Meyer et al. 1997 berechneten im Gegensatz zum APF für AKA eine prädiktive Bedeutung hinsichtlich der Gelenkzerstörung. Belghomari et al. 1999 sahen keine prognostische Bedeutung von sowohl APF als auch AKA für die radiologische Progression. In Untersuchungen von Meyer et al. 2003 stellten sich Anti-CCP-AK und APF im Gegensatz zu AKA als prädiktiv für die radiologische Gelenkzerstörung heraus. Munoz-Fernandez et al. 1999 fanden bei APF-positiven Patienten einen Zusammenhang mit stärkerer radiologischer Progression. Caramaschi et al. 2005 stellten gegenüber CRP und RF eine höhere Beständigkeit der Anti-CCP-AK-Spiegel nach Therapie fest.

3. Antinukleäre AK (ANA)

Van Zeben et al. 1993 billigte der ANA-Positivität eine prognostische Bedeutung für die radiologische Progression zu. Meyer et al. 1997 fanden für ANA keine prädiktive Bedeutung hinsichtlich der Gelenkzerstörung.

4. Anti-Sa-AK

Laut Hayem et al. 1999 sind Anti-Sa-AK Marker für RA-Patienten mit schwerer radiologischer Destruktion.

10. Osteoarthrose, Spondarthropathie, Lyme-Arthritis, Arthritis urica

a. Osteoarthrose (OA)

Die OA ist eine degenerative Gelenkerkrankung, die aus einem Missverhältnis zwischen Belastung und Beschaffenheit des Gelenks resultiert. Man unterscheidet zwischen primärer OA, die auf direkter (Sport, unphysiologische Gelenkbelastung, hohes Körpergewicht) oder indirekter (Alterung, Stoffwechselstörungen) Überbeanspruchung beruht, und sekundärer OA, welcher angeborene oder erworbene Gelenkschäden vorangehen. Die Patienten leiden anfangs an Spannungsgefühl und Steifigkeit in den betroffenen Gelenken, später sind dann Druck-, Anlauf- und Ermüdungs- bzw. Belastungsschmerz typisch. Treten dann zusätzlich Nacht- und Ruheschmerz auf, spricht man von einer aktivierten Arthrose. Bei der Untersuchung der Gelenke fallen Krepitation, periartikuläre Weichteilschwellungen und Verspannungen, Gelenkinstabilität, Bewegungseinschränkungen bis zur Versteifung, Kontrakturen, Fehlstellungen und Muskelatrophien auf. Pathophysiologisch sinkt im Knorpel der Anteil des Glukosaminoglykans Chondroitin-4-sulfat und dessen Sulfatierungsgrad, wohingegen die Menge an Keratinsulfat steigt. Es resultiert eine durch verminderte Vernetzung der Extrazellulärsubstanz bedingte Reduktion des Wasserbindungsvermögens, des Turgors und somit der Stoßdämpferfunktion des Knorpels. Es entstehen Erosionen, Abschleiß, Abrieb und Mobilisation von Knorpelpartikeln, was durch Irritationen eine Synovitis hervorruft. Im subchondralen Knochen entstehen im Rahmen von Reparaturvorgängen Sklerosierungen, Zysten und osteophytäre Wucherungen. Durch degenerativen Knorpelabrieb verschmälert sich der Gelenkspalt, was neben den anderen Erscheinungen im Röntgenbild sichtbar ist (Pschyrembel 1998, Gerok et al. 2000) .

b. Spondarthropathie

Spondylitis ankylosans, HLA-B27-assoziierte reaktive Arthritiden, Arthritis psoriatica, Intestinale Arthropathien (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Morbus Whipple) zählen neben Anderen zur Krankheitsgruppe der Spondarthropathien. Gemeinsam haben diese Erkrankungen eine klinische und

röntgenologische Sakroiliitis, evtl. auch ankylosierende Spondylitis mit typischen Syndesmophyten; eine periphere Arthritis mit meist asymmetrischem Befallsmuster besonders an den unteren Extremitäten; Enthesiopathien; verschiedene extraartikuläre Manifestationen an Auge, Haut und Schleimhäuten, Darm und Urogenitaltrakt; eine hohe Assoziation mit HLA-B27; eine familiäre Häufung; Fehlen von RF und Rheumaknoten (Gerok et al. 2000).

Die Spondylitis ancylosans ist auch als Morbus Bechterew bekannt. Es handelt sich um eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die neben Achsenskelett, Gelenken (häufig stammnahe Gelenke wie Hüfte, Schulter und Knie), Sehnen und Bändern auch innere Organe betreffen kann. Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenke sind obligat befallen. Die Erkrankung tritt zwischen 15. und 30. Lebensjahr auf, befällt Männer wesentlich häufiger als Frauen und endet im Extremfall (10% der Fälle) mit einer ausgeprägten Kyphosierung der gesamten Wirbelsäule, Einschränkung der Thoraxexkursion bei Versteifung der Kostovertebralgelenke sowie Hüftgelenkskontraktur in Beugestellung. 90% der Erkrankten weisen im Gegensatz zu 8% der Normalbevölkerung HLA B27 auf (Burmester und Pezzutto 1998, Gerok et al. 2000).

Unter HLA-B27-assoziierten reaktiven Arthritiden werden Gelenkentzündungen während oder häufiger in Folge von extraartikulären Infekten subsummiert. Vor allem nach Darm- oder Harnleiterentzündungen verursacht durch Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Yersinien, Chlamydien und Ureaplasma kann es - meist mit einer Latenz von 10 bis 30 Tagen - zur Oligoarthritis mit Befall von 2 bis 4 Gelenken, meist der unteren Extremität, kommen. Neben der Arthritis sind oft eine Hautsymptomatik, Konjunktivitis und Urethritis koexistent. Definitionsgemäß sind bei HLA-B27-assoziierten reaktiven Arthritiden aus Gelenkbestandteilen keine lebenden, vermehrungsfähigen Erreger kultivierbar, wohl aber lassen sich Erregerantigene nachweisen. Es besteht eine Assoziation mit HLA B27, das sich bei 50 - 90% der Betroffenen nachweisen lässt (Krause et al. 1993, Burmester und Pezzutto 1998).

Die Arthritis psoriatica ist bei Männern und Frauen gleich häufig, und v. a. zwischen 20. und 40. Lebensjahr anzutreffen. Sie kommt bei 3 - 5% der Patienten mit zeitlich meist vorbestehender, selten gleichzeitig und noch seltener danach auftretender Psoriasis von Haut und / oder Nägeln vor. Die

Arthritis psoriatica kann als Mono-, Oligo- und Polyarthritis beginnen. Charakteristisch für eine längere Erkrankungsdauer sind der Befall der Finger- und Zehenendgelenke, der Daumen-Interphalangealgelenke, der Sakroiliakalfugen und Wirbelgelenke. Typisch ist auch die Daktylitis - also der Befall sämtlicher Gelenke eines Fingers oder einer Zehe im Strahl (Burmester und Pezzutto 1998, Gerok et al. 2000).

Bei Morbus Whipple liegt eine Darminfektion mit dem grampositiven Aktinomyzeten *Tropheryma whippelii* vor, welcher in Makrophagen der Darmwand überlebt und eine Ansammlung und Anschwellung dieser bewirkt. Dadurch werden kleine Lymphbahnen verstopft und es resultiert eine Malabsorption der Nahrungsfette. In 90% der Fälle gehen die Gelenkbeschwerden der intestinalen Symptomatik voraus. Dabei kann es sich um flüchtige Arthralgien, Rötungen und Schwellungen, meist an mehreren Gelenken, handeln. Außerdem kann eine braune Hyperpigmentierung auftreten. Die Symptome außerhalb des Darms sind am ehesten durch malabsorptionsbedingte Immundefekte erklärbar. Therapier- und heilbar ist die Erkrankung durch längerfristige Antibiotikatherapie z. B. mit Tetrazyklinen, Sulfonamiden oder Chloramphenicol (Burmester und Pezzutto 1998, Gerok et al. 2000).

c. Lyme-Arthritis

Die Lyme-Arthritis gehört zu den Spätsymptomen der Lyme-Borreliose, einer Erkrankung, ausgelöst durch die Spirochäte *Borrelia burgdorferi*, welche von Zecken auf den Menschen übertragen wird. Sie tritt fakultativ, akut, Wochen bis Monate nach der Infektion, oft ohne vorangegangene Frühsymptome, als Mono- oder Oligoarthritis auf. Der Verlauf ist intermittierend mit symptomfreien Intervallen und kann in 10% der Fälle in eine chronisch und auch erosive Form übergehen. Die Borrelien lassen sich in der Synovia mikroskopisch und in Kultur direkt nachweisen. Besonders in der chronischen Phase ist eine sehr geringe Erregeranzahl auffallend, die scheinbar vom Immunsystem nicht eliminiert werden kann (Krause et al. 1993, Gerok et al. 2000).

d. Arthritis urica

Ursache der Arthritis urica ist eine Hyperurikämie primärer oder sekundärer Art, welche bei Serumkonzentrationen, die 7 mg/dl übersteigen, zu Ablagerung von

Harnsäurekristallen u. a. im Gelenk führt. Diese lösen dort eine Entzündung aus. Daraufhin wandern Granulozyten ins Gelenk ein, denen die Phagozytose der Kristalle misslingt, wobei die Integrität der Lysosomenmembran verloren geht und Enzyme freierwerden, die die Entzündung weiter unterhalten. Im akuten Gichtanfall ist in zwei Dritteln der Fälle das Großzehengrundgelenk (Podagra) betroffen, seltener Sprung- oder Fußwurzelgelenk, Kniegelenk (Gonagra), Finger- oder Handgelenk (Chiragra), Schulter- und Sternoklavikulargelenk. Das betroffene Gelenk (meist Monarthritis) ist bevorzugt nachts oder frühmorgens hochrot, überwärmt, teigig geschwollen und sehr druckschmerzhaft. Die Symptomatik kann auf Umgebung, Faszien und Sehnenscheiden übergreifen und dauert Stunden bis Tage, wobei es zu Rezidiven und nachfolgendem Befall weiterer Gelenke kommen kann (Pschyrembel 1998, Burmester und Pezzutto 1998).

e. Undifferenzierte Arthritis

Undifferenzierte Arthritis ist eine vorläufige Bezeichnung einer bisher nicht klassifizierbaren Arthritis. Durch Beobachtung des Krankheitsverlaufs muss eine definitive Diagnose gefunden werden. Es kann sich dabei um Frühformen bekannter Erkrankungen, um abortive Verlaufsformen, um Überlappungssyndrome und um ätiologisch-nosologisch unklare rheumatische Erkrankungen handeln (Gerok et al. 2000).

III. Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, erstens zu prüfen, inwieweit der BMI als diagnostischer Hilfsparameter für RA geeignet ist. Zweitens soll festgestellt werden, ob mit Hilfe des BMI eine prognostische Aussage hinsichtlich der radiologischen Gelenkzerstörung möglich ist. Der BMI soll darüber hinaus mit anderen Markern bezüglich seiner Wertigkeit verglichen werden.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung diene die retrospektive Analyse der Krankenakten von Patienten einer großen rheumatologischen Ambulanz in Thüringen. Die definitive bzw. vorläufige Diagnose dieser Patienten wurde anhand der ARA-Kriterien gestellt. Mit Hilfe statistischer Verfahren sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es signifikante Unterschiede bezüglich des BMI, der Geschlechtsverteilung, des Alters bei Beschwerdebeginn, der Entzündungsparameter, des RF und des Shared Epitope zwischen den Diagnosegruppen?
2. Welche dieser Parameter sind prädiktiv für die Diagnose RA?
3. In welchem Umfang ändern sich BMI, Entzündungsparameter und RF während des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit RA?
4. Gibt es signifikante Unterschiede bezüglich des BMI, der Geschlechtsverteilung, des Alters bei Beschwerdebeginn, der Entzündungsparametern, des RF und des Shared Epitope zwischen RA-Patienten mit hoher und RA-Patienten mit niedriger radiologisch erfasster Gelenkdestruktion?
5. Welche dieser Parameter sind bei RA-Patienten prädiktiv für eine stärkere Gelenkdestruktion?
6. Gibt es signifikante Korrelationen zwischen Gelenkdestruktion und BMI?

IV. Material und Methoden

1. Parameter zur differentialdiagnostischen Abgrenzung

Bearbeitet wurden die Daten von insgesamt 228 Patienten, die sich ambulant im Funktionsbereich Rheumatologie der Klinik für Innere Medizin Jena im Zeitraum zwischen 1986 und 1998 vorstellten. Dabei handelte es sich sowohl um Patienten mit von Fachrheumatologen gesicherten Diagnosen als auch um Patienten mit nicht gesicherter Diagnose. Aus den Krankenakten der Patienten wurden neben Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose das Geschlecht, das Alter, der Zeitpunkt des Beschwerdebegins, das Datum der Erstvorstellung, der BMI sowie die Entzündungsparameter BSG und CRP sowie der RF bei Erstvorstellung ermittelt und retrospektiv aufgearbeitet.

a. Diagnose-Gruppen

Über die Zusammensetzung des Patientengutes geben die Tabelle 2 sowie die Abbildungen 1 und 2 Auskunft. Es handelt sich um 100 Patienten mit RA und um 38 Patienten mit Verdacht auf RA. Von den übrigen 90 Patienten (Non-RA) leiden 44 an Osteoarthrose, 30 an Undifferenzierter Arthritis, 3 an Arthritis urica, 2 an Lyme-Arthritis, 2 an Arthritis psoriatica, 1 an Morbus Whipple, 1 an Spondylitis ancylosans, bei 4 Patienten besteht der Verdacht auf Arthritis psoriatica und bei 3 Patienten auf reaktive Arthritis. Patienten mit Arthritis psoriatica, Verdacht auf Arthritis psoriatica, Lyme-Arthritis, Morbus Whipple, Spondylitis ancylosans und Verdacht auf reaktive Arthritis wurden zusammengefasst zu 13 Patienten mit Spondarthritis.

Tab. 2 Diagnosegruppen

Diagnosen		Häufigkeit	Prozent
Non-RA		90	39,47
davon:	Osteoarthrose	44	19,3
	Undifferenzierte Arthritis	30	13,2
	Arthritis urica	3	1,3
	Spondarthritis	13	5,7
davon:	Verdacht auf Arthritis psoriatica	4	1,8
	Verdacht auf reaktive Arthritis	3	1,3
	Arthritis psoriatica	2	0,9
	Lyme-Arthritis	2	0,9
	Morbus Whipple	1	0,4
	Spondylitis ancylosans	1	0,4
Verdacht auf RA		38	16,67
RA		100	43,86
gesamt		228	100,00

■ Non-RA
■ Verdacht auf RA
■ RA

■ Osteoarthrose
■ Undifferenzierte Arthritis
■ Arthritis urica
■ Spondarthritis

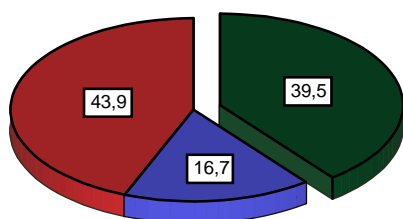


Abb. 1 Gesamtkollektiv

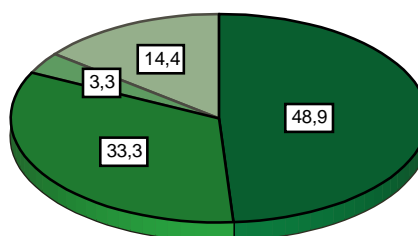


Abb. 2 Non-RA-Patienten

b. Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer

Das Patientengut teilt sich auf in 192 (84,2%) weibliche und 36 (15,8%) männliche Patienten. Das Verhältnis weiblich : männlich beträgt somit 6 : 1.

Das Alter bei Beschwerdebeginn umfasst eine Spanne von 9,00 bis 76,00 Jahren (\bar{x} 39,91) und von 16,00 bis 81,00 Jahren bei Erstvorstellung in der Rheumatologischen Fachambulanz des Universitätsklinikums Jena (\bar{x} 44,95). Als Krankheitsdauer bei Erstvorstellung wurde die Zeitspanne zwischen Beschwerdebeginn und Erstvorstellung in der Rheumatologischen Ambulanz

festgelegt. Sie liegt zwischen 0,02 und 36,00 Jahren (\bar{x} 4,61). Bei zwölf Patienten war das Datum des Beschwerdebegins nicht zu ermitteln (siehe Tabelle 3).

Tab. 3 Alter, Krankheitsdauer

	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	216	12	39,91	40,00	14,18	9,00	76,00
Alter bei Erstvorstellung	228	0	44,95	46,00	13,52	16,00	81,00
Krankheitsdauer bei Erstvorstellung	216	12	4,61	1,29	6,90	0,02	36,00

Für die Altersangaben bei Beschwerdebeginn und bei Erstvorstellung in der Rheumatologischen Ambulanz wurden zur näheren Charakterisierung Gruppen gebildet. Die Verteilung der Patienten der einzelnen Diagnosegruppen auf diese Altersgruppen ist den Tabellen 4 und 5 und den Abbildungen 3 und 4 zu entnehmen.

Tab. 4 Aufteilung in Altersgruppen bei Beschwerdebeginn

Alter bei Beschwerdebeginn (Jahre)	Non-RA		Verdacht auf RA		RA		gesamt	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
0 - 20	11	12,2	2	5,3	9	9,0	22	9,6
> 20 - 40	39	43,3	20	52,6	29	29,0	88	38,6
> 40 - 60	33	36,7	9	23,7	48	48,0	90	39,5
> 60 - 80	3	3,3	7	18,4	6	6,0	16	7,0
gültig	86	95,6	38	100,0	92	92,0	216	94,7
fehlend	4	4,4	0	0,0	8	8,0	12	5,3
gesamt	90	100,0	38	100,0	100	100,0	228	100,0

Tab. 5 Aufteilung in Altersgruppen bei Erstvorstellung

Alter bei Erstvorstellung (Jahre)	keine RA		Verdacht auf RA		RA		gesamt	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
0 - 20	6	6,7	2	5,3	0	0,0	8	3,5
> 20 - 40	34	37,8	17	44,7	27	27,0	78	34,2
> 40 - 60	45	50,0	12	31,6	60	60,0	117	51,3
> 60 - 80	5	5,6	6	15,8	13	13,0	24	10,5
> 80 - 100	0	0,0	1	2,6	0	0,0	1	0,4
gesamt	90	100,0	38	100,0	100	100,0	228	100,0

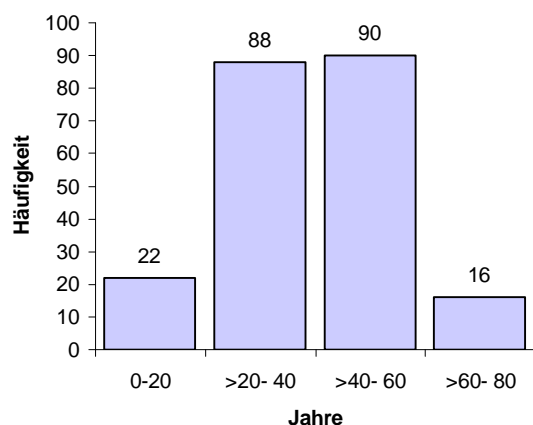


Abb. 3 Altersgruppen bei Beschwerdebeginn für das Gesamtkollektiv

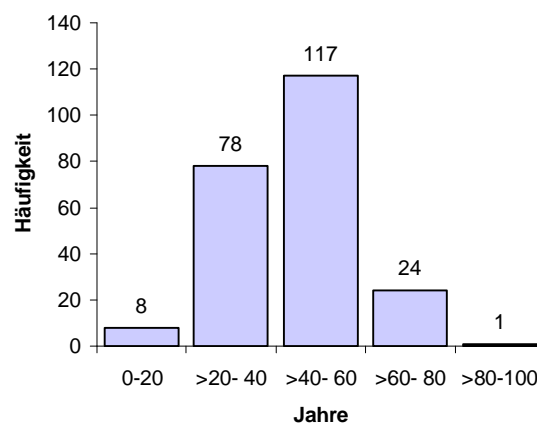


Abb. 4 Altersgruppen bei Erstvorstellung für das Gesamtkollektiv

c. BMI

Aus Größe und Gewicht wurde der BMI gemäß der Formel

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{(\text{Größe [m]})^2} \text{ berechnet. Er lag zwischen 17,03 und 56,97 (Ø 26,62).}$$

Bei einem Patienten fehlen die Daten (siehe Tabelle 6).

Tab. 6 Charakterisierung der Variable BMI

	N		Mittelwert	Median	St.-Abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
initialer BMI	227	1	26,62	26,01	5,48	17,03	56,97

d. Entzündungsparameter und RF

Von der BSG wurde der Wert nach der 1. Stunde verwertet und in mm/1.h angegeben. Das CRP wurde nephelometrisch ermittelt (mg/l).

Die RF waren teils noch nach Messung im Latexfixationstest als Titer, überwiegend jedoch nach nephelometrischer Bestimmung als IU/ml angegeben.

Nach Eidner 1995 wurden die Titer gemäß der Formel

$$\text{RF-Titerstufe} = 2,46 \times \lg (\text{nephelometrisch bestimmter RF}) - 1,5$$

in die Einheit IU/ml umgerechnet.

Im untersuchten Krankengut lagen die Werte für die BSG bei Erstvorstellung zwischen 1,00 und 96,00 mm/1.h (\bar{x} 21,84), für das CRP zwischen 0,00 und 145,40 mg/l (\bar{x} 13,41), und für den RF zwischen 0,00 und 2852,89 IU/ml (\bar{x} 95,25). Für BSG und CRP fehlen die Daten bei drei, für RF bei fünf Patienten (siehe Tabelle 7).

Tab. 7 Charakterisierung der Entzündungsparameter und RF

	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
initiale BSG	225	3	21,84	14,00	21,40	1,00	96,00
initiales CRP	225	3	13,41	6,60	19,27	0,00	145,40
initialer RF	223	5	95,25	10,90	309,88	0,00	2852,89

e. HLA

Die HLA-DR4-Subtypisierung erfolgte im Institut für Immunologie der Universität Jena an B-Lymphozyten in venösem Ethylendiamintetraessigsäure-Blut mit Hilfe der Durchflusszytometrie als indirekter Immunfluoreszenztest. Störende nicht-B-lymphozytäre Zellen wurden durch einen fluoreszenten CD3-AK und störende Erythrozyten durch Lyse oder Dichtezentrifugation entfernt. Durch den prozentualen Vergleich der Bindung der monoklonalen AK (anti-DR4, anti-QKRAA/QRRAA, anti-DRB1*0401, anti-DRB1*0404) mit einer Positivprobe konnte jeder Patient einer HLA-Risikogruppe zugeordnet werden (siehe Tabelle 8). Dabei galten die Bereiche 0 - 20% als negativ, 21 - 25% als grenzwertig (der Test wurde wiederholt) und 26 - 100% als positives Ergebnis. Shared-Epitope-

negativ sind Patienten, die den HLA-Risikogruppen 1 und 2 angehören, Shared-Epitope-positiv sind Patienten mit den HLA-Risikogruppen 3 bis 5. Bei 91 Patienten konnte das Shared Epitope nachgewiesen werden. Demzufolge sind 137 Patienten Shared-Epitope-negativ (siehe Tabelle 9).

Tab. 8 Zuordnung zu HLA-Risikogruppen

Risiko- gruppe	anti- DR4	anti-QKRAA/ QRRAA Shared Epitope	anti- DRB1*0401	anti- DRB1*0404
1	-	-	-	-
2	+	-	-	-
3	-	+	-	-
4	+	+	-	-
	+	+	+	-
	+	+	-	+
5	+	+	+	+

Tab. 9 Verteilung des Shared Epitope

HLA-Risiko- gruppe	Häufigkeit	Prozent	Shared Epitope	Häufigkeit	Prozent
1	131	57,5	negativ	137	60,1
2	6	2,6			
3	21	9,2	positiv	91	39,9
4	68	29,8			
5	2	0,9			
gesamt	228	100,0	gesamt	228	100,0

f. Therapie

Die Aggressivität der medikamentösen Therapie wurde durch die Vergabe von 0 bis 5 Punkten nach folgendem Schema differenziert bewertet:

Art der Therapie	Punkte
keine Therapie bzw. ≤ 3 Monate	0
Einnahme > 3 Monate von:	
a) NSAR	1
b) Glukokortikoiden	2
c) Basistherapeutika	3
d) Basistherapeutika in Kombination mit Glukokortikoiden	4

Bei Einnahme von Immunsuppressiva als Basistherapeutika (Gruppe B der Tabelle 10) wurde ein Zusatzpunkt vergeben, so dass maximal 5 Punkte erreicht wurden.

Tab. 10 Gruppen von Basistherapeutika

Basistherapeutika	
Gruppe A	Gruppe B
Gold	Azathioprin
Penicillamin	Ciclosporin A
Chloroquin	Methotrexat
Sulfasalazin	Leflunomid
	TNF- α -Blocker

Die Therapiepunkte waren folgendermaßen verteilt: 0 Punkte bei 15 (6,6%), 1 Punkt bei 75 (32,9%), 2 Punkte bei 17 (7,5%), 3 Punkte bei 32 (14,0%), 4 Punkte bei 34 (14,9%) und 5 Punkte bei 42 Patienten (18,4%). Bei 13 Patienten (5,7%) fehlen die Daten (siehe Tabelle 11). Die Stärke der Therapie, gemessen an den vergebenen Punkten, variiert in den Gruppen. Während circa drei Viertel der Non-RA-Patienten (75,6%) und der Patienten mit Verdacht auf RA (73,7%) 0, 1 oder 2 Punkte erhielten, bekamen 86,0% der RA-Patienten 3 bis 5 Punkte.

Tab. 11 Verteilung der Therapiepunkte

Therapiepunkte	Non-RA		Verdacht auf RA		RA		gesamt	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
0	12	13,3	2	5,3	1	1,0	15	6,6
1	48	53,3	20	52,6	7	7,0	75	32,9
2	8	8,9	6	15,8	3	3,0	17	7,5
3	7	7,8	5	13,2	20	20,0	32	14,0
4	2	2,2	2	5,3	30	30,0	34	14,9
5	4	4,4	2	5,3	36	36,0	42	18,4
gültig	81	90,0	37	97,4	97	97,0	215	94,3
fehlend	9	10,0	1	2,6	3	3,0	13	5,7
gesamt	90	100,0	38	100,0	100	100,0	228	100,0

2. Differenzierung nach radiologischer Progredienz der Rheumatoiden Arthritis

Ausgewertet wurden die Daten von 54 der 100 RA-Patienten aus Teil A. Diese Patienten erfüllen gemäß der ARA die Diagnosekriterien einer RA.

a. Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer

Bei diesen Patienten handelt es sich um 45 (83,3%) Frauen und 9 (16,7%) Männer, und somit besteht in diesem Patientenkollektiv ein Verhältnis für weiblich : männlich von 5 : 1.

Das Alter zum Zeitpunkt des Beschwerdebeginns liegt zwischen 16,00 und 74,00 Jahren (\bar{x} 41,77) und zwischen 21,00 und 74,00 Jahren (\bar{x} 47,54) bei Erstvorstellung in der Rheumatologischen Fachambulanz der Universitätsklinik Jena. Die Krankheitsdauer bei Erstvorstellung liegt zwischen 0,50 und 28,00 Jahren (\bar{x} 4,83) und im Jahre 2001 zwischen 3,00 und 34,00 Jahren (\bar{x} 10,91). Die erfasste Beschwerdezeit liegt zwischen 2,50 und 20,00 Jahren (\bar{x} 6,09). Bei 7 Patienten fehlen die Daten über den Zeitpunkt des Beschwerdebeginns. Das Alter im Jahre 2001 liegt zwischen 30,00 und 83,00 Jahren (\bar{x} 54,37). In den Tabellen 12 und 13 wird die Altersstruktur genauer charakterisiert.

Tab. 12 Charakterisierung der Variablen bezüglich Alter und Krankheitsdauer

	N		Mittelwert	Median	St.- abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	47	7	41,77	43,00	13,49	16,00	74,00
Alter bei Erstvorstellung	54	0	47,54	50,00	12,55	21,00	74,00
Alter im Jahre 2001	54	0	54,37	56,50	12,76	30,00	83,00
Krankheitsdauer bei Erstvorstellung	47	7	4,83	1,00	6,82	0,50	28,00
Krankheitsdauer im Jahr 2001	47	7	10,91	8,00	7,51	3,00	34,00
erfasste Beschwerdezeit	47	7	6,09	5,00	3,51	2,50	20,00

Tab. 13 Aufteilung in Altersgruppen

Alter (Jahre)	bei Beschwerdebeginn		bei Erstvorstellung	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
0 – 20	4	7,4	0	0,0
> 20 – 40	14	25,9	15	27,8
> 40 – 60	26	48,1	32	59,3
> 60 – 80	3	5,6	7	13,0
gültig	47	87,0	54	100,0
fehlend	7	13,0	0	0,0
gesamt	54	100,0	54	100,0

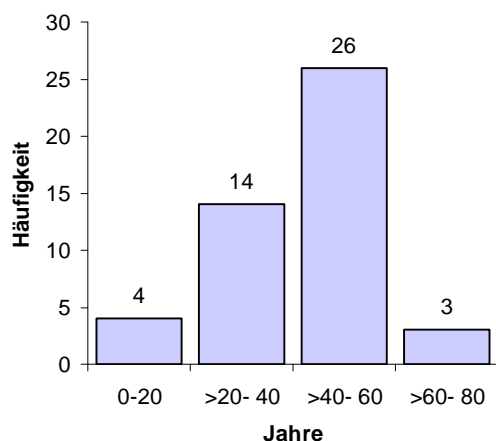


Abb. 5 Altersgruppen bei
Beschwerdebeginn für RA-
Patienten

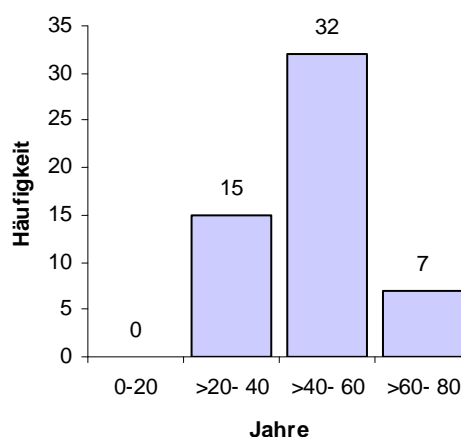


Abb. 6 Altersgruppen bei
Erstvorstellung für RA-
Patienten

b. Damagescore

Durch eine Arbeit von Kielstein 2005 lagen bei allen 54 Patienten Daten zur röntgenologisch erhobenen jährlichen Gelenkdestruktion, angegeben als Damagescore, vor. Der Damagescore jedes Patienten wurde durch Vergleich von Röntgenbildern beider Hände und Füße in zwei Ebenen, die im Abstand von zwei Jahren angefertigt wurden, ermittelt. Die Betrachtung der Bilder wurde von einem einzigen, für dieses Verfahren geschulten Untersucher vorgenommen, welcher zu diesem Zeitpunkt über die klinischen Daten der Patienten nicht informiert war. Insgesamt wurden zweimal 60 Gelenke pro Aufnahmeserie betrachtet - zweimal 31 zu beurteilende Gelenke an der Hand sowie zweimal 29 am Fuß. An der Hand wurden 4 distale und 4 proximale Interphalangealgelenke, 1 Interphalangealgelenk am Daumen, 5 Metacarpophalangealgelenke, 5 Gelenkabschnitte zwischen Metacarpus und Carpus, 8 Gelenkabschnitte der Handwurzel, die Verbindung zwischen Ulna bzw. Radius und Handwurzel, die Articulatio radioulnaris und schließlich der Processus styloideus beurteilt. Am Fuß wurden 4 distale und 5 proximale Interphalangealgelenke, 5 Metatarsophalangealgelenke, 5 Gelenkabschnitte zwischen Tarsus und Metatarsus, 6 Gelenkabschnitte der Fußwurzel, 2 Gelenkabschnitte zwischen Tibia und Trochlea tali und die Verbindung zur Fibula analysiert. Jedes Gelenk wurde nach dem Schweregrad seiner Destruktion beurteilt und es wurden Punkte zwischen 0 und 5 zugeordnet - mit einer diskreten Modifizierung für Grad 1 und 2: bei Vorhandensein subchondraler Zysten wurden 0,5 Punkte addiert (Larsen et al. 1977). Grad 0

steht für keine, Grad 1 für geringe, Grad 2 für deutliche frühe, Grad 3 für mittlere destruktive, Grad 4 für schwer destruktive Veränderungen und Grad 5 für Mutilationen. Die Punktwerte der 120 pro Aufnahmeserie betrachteten Gelenke wurden summiert. Theoretisch konnten Gesamtscores zwischen 0 (120 X 0) und 600 (120 X 5) erreicht werden. Die radiologische Progression, ausgedrückt als jährlicher Damagescore, wurde durch Subtraktion des ersten vom zweiten Gesamtscore und nachfolgende Division durch den dazwischen liegenden Zeitraum (in Jahren) errechnet. Es ergaben sich, wie in Tabelle 14 dargestellt, Werte zwischen 0,00 und 69,69 (Ø 7,18). Für die statistischen Berechnungen wurde eine Einteilung in 2 Gruppen unternommen: schwache Progression bei Damagescores < 1,5 und starke Progression bei Damagescores ≥ 1,5).

Tab. 14 Charakterisierung der Variable Damagescore

	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Damagescore	54	0	7,18	1,65	12,21	0,00	69,69

c. BMI

Es wurden aus den Krankenakten der 54 Patienten Daten über Körpergröße und Gewicht bei erstmaliger Aufnahme und im Jahre 2001 ermittelt, und der jeweilige BMI berechnet. Der BMI bei Aufnahme lag zwischen 17,03 und 37,34 (Ø 26,19), der BMI im Jahr 2001 zwischen 17,21 und 42,46 (Ø 26,47). Es fehlte der BMI im Jahr 2001 für einen Patienten. Die Differenz des Wertepaares BMI im Jahr 2001 / initialer BMI wurde für jeden Patienten berechnet und, wie in Tabelle 15 ersichtlich, als ΔBMI bezeichnet.

Tab. 15 Charakterisierung der Variable BMI

	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
initialer BMI	54	0	26,19	25,75	4,56	17,03	37,34
BMI im Jahr 2001	53	1	26,47	26,12	5,01	17,21	42,46
ΔBMI	53	1	-0,35	-0,34	2,38	-6,04	6,92

d. Entzündungsparameter und RF

Weiterhin wurden sämtliche während der Betreuung durch die Rheumatologische Ambulanz gemessenen Werte für BSG, CRP und RF ermittelt (siehe Tabelle 16). Die initialen Werte lagen für die BSG zwischen 2,00 und 96,00 mm/1.h (\bar{x} 28,00), für das CRP zwischen 0,00 und 145,40 mg/l (\bar{x} 17,55), für den RF zwischen 0,00 und 924,00 IU/l (\bar{x} 106,65). Es fehlen jeweils die Daten von drei Patienten für initiale BSG, initiales CRP und initialer RF. Die Werte im Jahr 2001 lagen für die BSG zwischen 2,25 und 70,00 mm/1.h (\bar{x} 19,96), für das CRP zwischen 0,90 und 332,00 mg/l (\bar{x} 17,20), für den RF zwischen 7,00 und 399,40 IU/l (\bar{x} 62,53). Es fehlen jeweils die Daten von einem Patienten für BSG im Jahr 2001 und CRP im Jahr 2001 und von vier Patienten für RF im Jahr 2001. Für jeden einzelnen Patienten wurden im individuell erfassten Zeitraum die durchschnittlichen Werte der drei Parameter errechnet. Die Durchschnitts-BSG der Patienten lag zwischen 3,57 und 53,48 mm/1.h (\bar{x} 21,83), das Durchschnitts-CRP zwischen 1,92 und 51,08 mg/l (\bar{x} 13,57) und der Durchschnitts-RF zwischen 6,67 und 531,95 IU/l (\bar{x} 89,80). Es fehlen jeweils die Daten von drei Patienten für Durchschnitts-BSG und Durchschnitts-CRP und von vier Patienten für Durchschnitts-RF. Der erfasste Zeitraum beträgt zwischen 3 und 21 Jahren. Die Differenzen der Wertepaare BSG im Jahr 2001 / initiale BSG, CRP im Jahr 2001 / initiales CRP und RF im Jahr 2001 / initialer RF wurden für jeden Patienten berechnet und als Δ BSG, Δ CRP und Δ RF bezeichnet.

Tab. 16 Charakterisierung der Entzündungsparameter und RF

	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
initiale BSG	51	3	28,00	20,00	25,71	2,00	96,00
BSG im Jahr 2001	53	1	19,96	16,00	16,47	2,25	70,00
Durchschnitts-BSG	51	3	21,83	18,06	12,89	3,57	53,48
initiales CRP	51	3	17,55	8,99	24,48	0,00	145,40
CRP im Jahr 2001	53	1	17,20	7,30	46,12	0,90	332,00
Durchschnitts-CRP	51	3	13,57	7,78	12,56	1,92	51,08
initialer RF	51	3	106,65	67,49	161,04	0,00	924,00
RF im Jahr 2001	50	4	62,53	23,60	86,94	7,00	399,40
Durchschnitts-RF	50	4	89,80	44,80	125,51	6,67	531,95
Δ BSG	51	3	8,35	3,00	23,18	-34,00	76,00
Δ CRP	51	3	0,71	3,50	51,79	-326,50	128,40
Δ RF	50	4	42,81	16,00	141,83	-200,00	761,20

e. HLA

In dieser Patientengruppe besteht bei 33 Patienten Positivität und bei den restlichen 21 Patienten Negativität für das Shared Epitope. In Tabelle 17 ist zusätzlich die Verteilung der Patienten auf die HLA-Risikogruppen ersichtlich.

Tab. 17 Verteilung des Shared Epitope

HLA-Risiko- gruppe	Häufigkeit	Prozent	Shared Epitope	Häufigkeit	Prozent
1	21	38,9	negativ	21	38,9
2	0	0,0			
3	7	13,0	positiv	33	61,1
4	24	44,4			
5	2	3,7			
gesamt	54	100,0	gesamt	54	100,0

f. Therapie

Die Intensität der Pharmakotherapie wurde, wie oben beschrieben, mit Punkten zwischen 0 und 5 bewertet. Die Verteilung war folgendermaßen: 0 Punkte wurden nicht, 1 Punkt bei 5 (9,3%), 2 Punkte bei 2 (3,7%), 3 Punkte bei 7 (13,0%), 4 Punkte bei 18 (33,3%) und 5 Punkte bei 19 Patienten (35,2%) vergeben. Von 3 Personen sind die Daten zur Therapie nicht sicher verwertbar (siehe Tabelle 18).

Tab. 18 Verteilung der Therapiepunkte

Therapiepunkte	Häufigkeit	Prozent
0	0	0,0
1	5	9,3
2	2	3,7
3	7	13,0
4	18	33,3
5	19	35,2
gültig	51	94,4
fehlend	3	5,6
gesamt	54	100,0

3. Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen und die graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe der Computerprogramme SPSS 12.0 und MS Excel durchgeführt.

Metrische Variablen wurden vor ihrer weiteren Analyse in den später zu untersuchenden Untergruppen auf Normalverteilung geprüft. Dies erfolgte je nach Größe der jeweiligen Stichprobe (N) entweder mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ($N > 50$) oder mit dem Shapiro-Wilk-Test ($N \leq 50$). Für Vergleiche der metrischen Variablen zwischen mehreren Untergruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test genutzt. Danach wurden gegebenenfalls paarweise Vergleiche mit dem Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Variablen oder mit dem T-Test bei normalverteilten Variablen durchgeführt. Für Korrelationsanalysen wurde bei der Analyse zweier nicht normalverteilter Variablen der Spearman-Rank-Test, bei Vorliegen von Normalverteilung der beiden zu korrelierenden

Variablen der Test nach Pearson angewandt. In letzterem Falle ließ sich eine Regressionsgerade berechnen. Zur Analyse von Wertepaaren wurde bei fehlender Normalverteilung der Vorzeichen-Test, bei Vorhandensein von Normalverteilung hingegen der T-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

Nominale Variablen wurden einander in Kreuztabellen gegenübergestellt und analysiert. Je nach Verteilung der Häufigkeiten auf die einzelnen Zellen wurde entweder der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher interpretiert.

In die statistischen Berechnungen wurden Regressionsanalysen einbezogen. Es wurde die logistische Regression gewählt, da sie im Vergleich zur linearen Regression nicht von so genannten Ausreißerwerten beeinflusst wird. Die Regressionsanalyse lieferte für eingeschlossene Marker die Odds Ratio.

V. Ergebnisse

1. Parameter zur differentialdiagnostischen Abgrenzung

a. Vergleich metrischer Variablen zwischen den Diagnosegruppen

Die Diagnosegruppen Non-RA, Patienten mit Verdacht auf RA und RA wurden hinsichtlich folgender Variablen verglichen: Alter bei Beschwerdebeginn, Alter bei Erstvorstellung, Krankheitsdauer bei Erstvorstellung, initialer BMI, initiale BSG, initiales CRP, initiale RF.

Im Vergleich zu RA-Patienten haben die Patienten mit Verdacht auf RA signifikant niedrigere Werte für Beschwerdedauer bei Erstvorstellung ($p = 0,001$), initiale BSG ($p = 0,006$), initiales CRP ($p = 0,011$) und initiale RF ($p = 0,000$).

Betrachtet man die Gruppen Non-RA und RA, ergeben sich für erstgenannte signifikant geringere Werte für Alter bei Erstvorstellung ($p = 0,016$), initiale BSG ($p = 0,000$), initiales CRP ($p = 0,000$) und initiale RF ($p = 0,000$).

Die Non-RA-Patienten und die Patienten mit Verdacht auf RA unterscheiden sich signifikant voneinander hinsichtlich der Beschwerdedauer bei Erstvorstellung ($p = 0,003$). Die Non-RA-Gruppe wies diesbezüglich höhere Werte auf. Schlüsselt man die Non-RA-Gruppe genauer auf und vergleicht sie mit der RA-Gruppe ergeben sich nachfolgend geschilderte signifikante Unterschiede. Die OA-Untergruppe zeigt höhere Werte für den initialen BMI ($p = 0,046$) sowie niedrigere Werte für initiale BSG ($p = 0,010$), initiales CRP ($p = 0,000$) und initialen RF ($p = 0,000$). Die Untergruppe der Patienten mit Undifferenzierter Arthritis unterscheidet sich durch geringeres Alter bei Beschwerdebeginn ($p = 0,016$) und bei Erstvorstellung ($p = 0,000$) sowie durch niedrigere Werte für initiale BSG ($p = 0,000$), initiales CRP ($p = 0,000$) und initiale RF ($p = 0,000$). Die Arthritis-urica-Patienten zeigen keine signifikanten Differenzen. Die Spondarthritis-Gruppe schließlich zeigt ein geringeres Alter bei Erstvorstellung ($p = 0,029$) und geringere initiale RF ($p = 0,000$) im Vergleich zu den RA-Patienten (Tabellen 19 bis 25, Abbildungen 7 bis 13).

Tab. 19 Charakterisierung metrischer Variablen für Non-RA-Patienten

Non-RA	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	86	4	38,00	38,00	13,22	12,00	71,00
Alter bei Erstvorstellung	90	0	42,92	43,50	13,10	16,00	77,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	86	4	4,58	2,00	6,58	0,13	29,00
initialer BMI	90	0	26,81	26,03	4,98	18,37	41,40
initiale BSG	90	0	15,40	10,00	16,79	1,00	90,00
initiales CRP	90	0	7,33	5,70	8,76	0,80	62,90
initialer RF	89	1	11,82	10,00	11,69	0,00	89,60

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede zu RA-Patienten.

Tab. 20 Charakterisierung metrischer Variablen für Patienten mit Osteoarthritis

Osteoarthritis	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	41	3	42,22	40,00	12,17	15,00	71,00
Alter bei Erstvorstellung	44	0	48,84	48,00	11,27	24,00	77,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	41	3	6,51	4,00	8,26	0,25	29,00
initialer BMI	44	0	28,47	27,45	4,77	20,98	41,40
initiale BSG	44	0	18,50	13,50	16,19	2,00	75,00
initiales CRP	44	0	6,61	6,00	5,14	1,60	30,30
initialer RF	43	1	11,85	10,10	12,76	0,00	89,60

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede zu RA-Patienten.

Tab. 21 Charakterisierung metrischer Variablen für Patienten mit Undifferenzierter Arthritis

Undifferenzierte Arthritis	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	30	0	33,60	33,50	11,92	13,00	57,00
Alter bei Erstvorstellung	30	0	36,10	36,50	11,50	17,00	58,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	30	0	2,41	1,00	2,79	0,25	13,00
initialer BMI	30	0	25,34	24,59	4,62	18,37	39,68
initiale BSG	30	0	7,97	4,50	8,86	1,00	40,00
initiales CRP	30	0	5,22	5,00	3,34	0,80	17,20
initialer RF	30	0	9,95	10,00	5,65	0,00	32,60

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede zu RA-Patienten.

Tab. 22 Charakterisierung metrischer Variablen für Patienten mit Arthritis urica

Arthritis urica	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	3	0	45,00	47,00	3,46	41,00	47,00
Alter bei Erstvorstellung	3	0	47,33	47,00	,58	47,00	48,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	3	0	2,75	1,00	3,70	0,25	7,00
initialer BMI	3	0	28,39	26,07	4,46	25,58	33,53
initiale BSG	3	0	33,33	9,00	49,24	1,00	90,00
initiales CRP	3	0	20,80	7,00	25,65	5,00	50,40
initialer RF	3	0	20,53	10,00	18,24	10,00	41,60

Tab. 23 Charakterisierung metrischer Variablen für Patienten mit Spondarthritis

Spondarthritis	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	12	1	32,83	31,50	16,52	12,00	57,00
Alter bei Erstvorstellung	13	0	37,62	39,00	14,78	16,00	59,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	12	1	3,90	0,75	5,90	0,13	17,00
initialer BMI	13	0	24,19	22,26	4,87	19,25	37,25
initiale BSG	13	0	17,92	12,00	17,25	1,00	57,00
initiales CRP	13	0	11,49	6,30	16,16	0,80	62,90
initialer RF	13	0	13,99	10,00	16,34	0,00	67,49

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede zu RA-Patienten.

Tab. 24 Charakterisierung metrischer Variablen für Patienten mit Verdacht auf RA

Verdacht auf RA	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	38	0	41,58	38,00	15,82	18,00	76,00
Alter bei Erstvorstellung	38	0	43,21	40,00	16,01	18,00	81,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	38	0	1,63	0,83	2,07	0,02	10,00
initialer BMI	38	0	26,00	24,48	6,94	18,29	56,97
initiale BSG	38	0	18,66	12,00	18,76	1,00	68,00
initiales CRP	38	0	12,19	6,25	20,12	2,50	120,20
initialer RF	38	0	26,20	10,05	61,39	0,00	354,00

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede zu RA-Patienten.

Tab. 25 Charakterisierung metrischer Variablen für Patienten mit RA

RA	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	92	8	41,01	42,50	14,30	9,00	74,00
Alter bei Erstvorstellung	100	0	47,44	48,00	12,55	21,00	74,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	92	8	5,87	2,00	8,06	0,17	36,00
Initialer BMI	99	1	26,69	26,06	5,34	17,03	42,26
initiale BSG	97	3	29,06	22,00	24,00	1,00	96,00
initiales CRP	97	3	19,53	10,10	23,79	0,00	145,40
initialer RF	96	4	199,92	67,49	450,88	0,00	2852,89

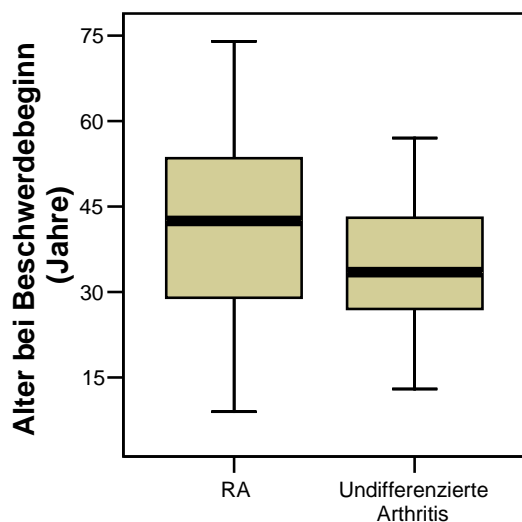


Abb. 7 Alter bei Beschwerdebeginn für Patienten mit RA & Undifferenzierter Arthritis

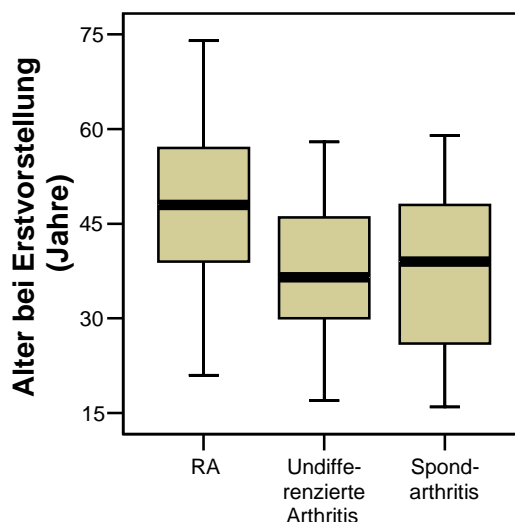


Abb. 8 Alter bei Erstvorstellung für Patienten mit RA, Undifferenzierter Arthritis & Spondylarthritis

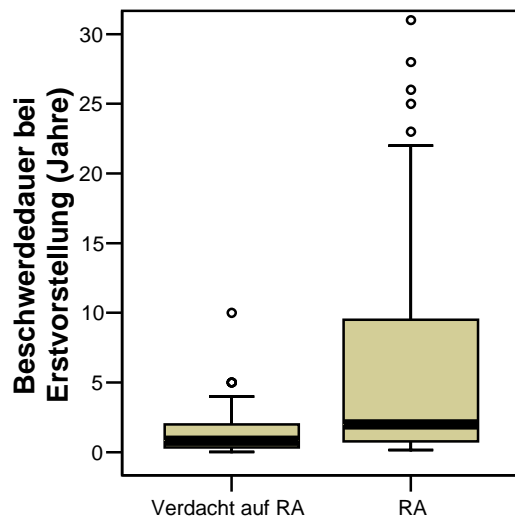


Abb. 9 Beschwerdedauer bei Erstvorstellung für Patienten mit Verdacht auf RA & RA

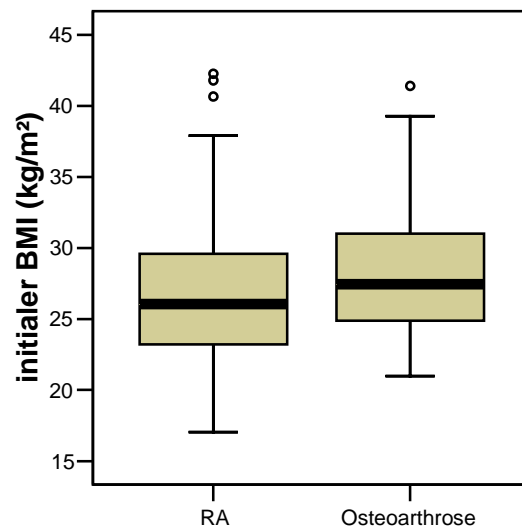


Abb. 10 initialer BMI für Patienten mit RA & Osteoarthritis

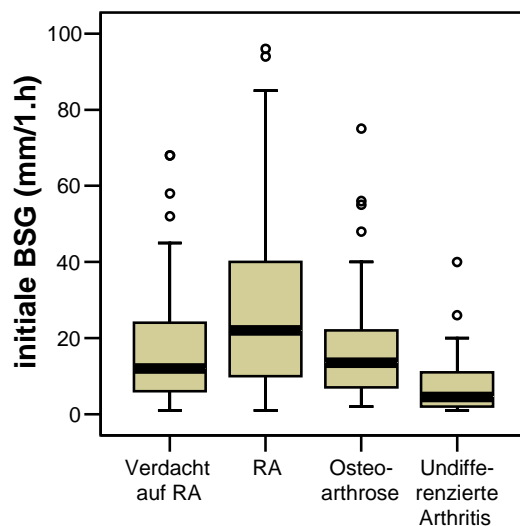


Abb. 11 initiale BSG für Patienten mit Verdacht auf RA, RA, Osteoarthritis & Undifferenzierter Arthritis

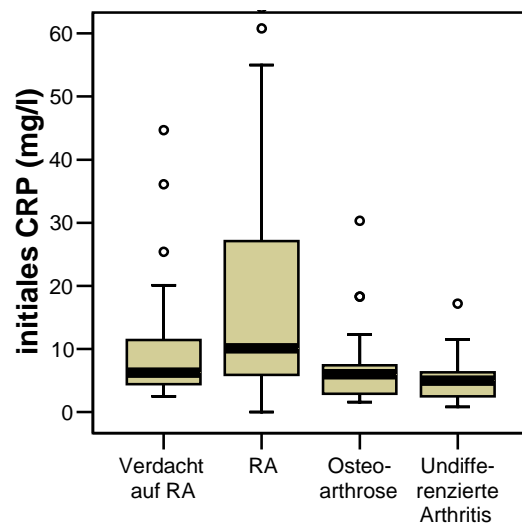


Abb. 12 initiales CRP für Patienten mit Verdacht auf RA, RA, Osteoarthritis & Undifferenzierter Arthritis

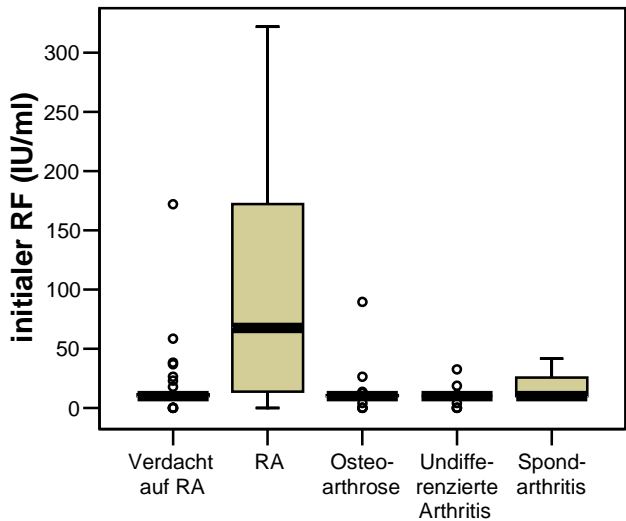


Abb. 13 Initialer RF für Patienten mit Verdacht auf RA, RA, Osteoarthrose, Undifferenzierter Arthritis & Spondarthritis

b. Vergleich binärer Variablen zwischen den Diagnosegruppen

Hinsichtlich der Verteilung des Merkmals Geschlecht auf die Gruppen Non-RA, Verdacht auf RA und RA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Jedoch unterschieden sich die Untergruppen Osteoarthrose ($p = 0,018$) und Arthritis urica ($p = 0,010$) signifikant hinsichtlich des Merkmals Geschlecht von den RA-Patienten (siehe Tabelle 26 und Abbildung 14).

Tab. 26 Verteilung des Merkmals Geschlecht in den Diagnosegruppen

Diagnose		weiblich	männlich	gesamt
Non-RA		78 (86,7%)	12 (13,3%)	90
davon:	Osteoarthrose	42 (46,7%)	2 (2,2%)	44
	Undifferenzierte Arthritis	26 (28,9%)	4 (4,4%)	30
	Arthritis urica	0 (0,0%)	3 (3,3%)	3
	Spondarthritis	10 (11,1%)	3 (3,3%)	13
Verdacht auf RA		34 (89,5%)	4 (10,5%)	38
RA		80 (80,0%)	20 (20,0%)	100
gesamt		192 (84,2%)	36 (15,8%)	228

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede zu RA-Patienten.

Bezüglich des Anteils Shared-Epitope-positiver und -negativer Patienten zeigten sich im Gegensatz dazu signifikante Gruppen-Unterschiede ($p = 0,000$). Während unter den Patienten mit RA und Verdacht auf RA mehr als die Hälfte das Shared Epitope aufwiesen, sind es unter den Non-RA-Patienten nur 15,6% (siehe Tabelle 27 und Abbildung 15). Daher wurden zur genaueren Analyse der Merkmalsverteilung jeweils zwei Diagnosegruppen diesbezüglich verglichen. Es ergab sich signifikant seltener Shared-Epitope-Positivität bei Non-RA-Patienten als bei Patienten mit Verdacht auf RA bzw. mit RA (jeweils $p = 0,000$). Patienten mit Verdacht auf RA und RA-Patienten hingegen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich dieses Merkmals. Bei Aufschlüsselung der Non-RA-Gruppe und Vergleich der Untergruppen mit den RA-Patienten ergab sich für Osteoarthritis, Undifferenzierte Arthritis und Spondarthritis signifikant seltener Shared-Epitope-Positivität ($p = 0,000$, $p = 0,000$ bzw. $p = 0,005$).

Tab. 27 Verteilung des Merkmals Shared Epitope in den Diagnosegruppen

Diagnose		Shared-Epitope-positiv		Shared-Epitope-negative		gesamt	
Non-RA		14 (15,6%)		76 (84,4%)		90	
davon:	Osteoarthritis		8 (8,9%)		36 (40,0%)		44
	Undifferenzierte Arthritis		4 (4,4%)		26 (28,9%)		30
	Arthritis urica		0 (0,0%)		3 (3,3%)		3
	Spondarthritis		2 (2,2%)		11 (12,2%)		13
Verdacht auf RA		20 (52,6%)		18 (47,4%)		38	
RA		57 (57,0%)		43 (43,0%)		100	
gesamt		91 (39,9%)		137 (60,1%)		228	

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede zu RA-Patienten.

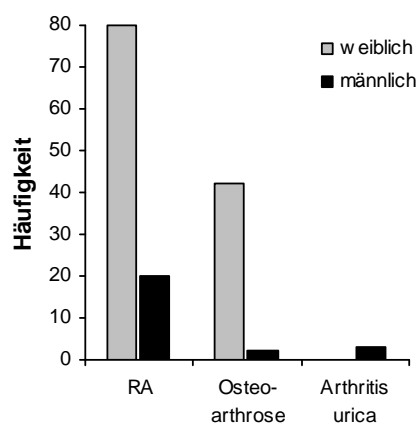


Abb. 14 Geschlecht für Patienten mit RA, Osteoarthritis & Arthritis urica

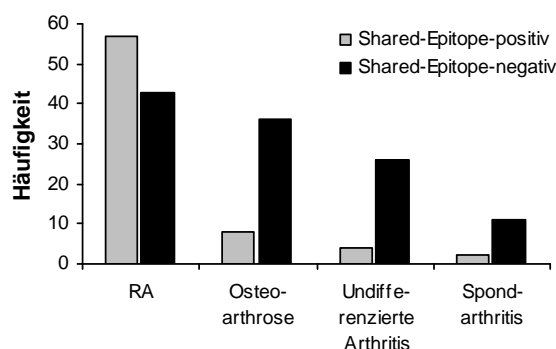


Abb. 15 Shared Epitope für Patienten mit RA, Osteoarthritis, Undifferenzierter Arthritis & Spondylarthritis

c. Regressionsanalyse

Mit Hilfe der logistischen Regression wurden die Variablen herausgefiltert, die bedeutsame Differenzierungskriterien zwischen RA-Patienten und Non-RA-Patienten sind. Folgende Variablen wurden in die Analyse eingeschlossen: Geschlecht, Alter bei Beschwerdebeginn, Alter bei Erstvorstellung, Beschwerdedauer bei Erstvorstellung, initialer BMI, initiale BSG, initiales CRP, initialer RF sowie Shared Epitope. Multivariate Einschluss- sowie Vorwärts- und Rückwärtsanalyse wiesen übereinstimmend die Parameter Shared Epitope, initiales CRP und initialen RF als bedeutsame Marker der RA aus. Die Odds Ratio erlaubt Aussagen zum Risiko, an RA zu leiden bei Vorhandensein bzw. bestimmten Werten eines betrachteten Parameters. Shared-Epitope-negative Patienten haben demzufolge ein geringeres (0,118-faches) Risiko an RA zu leiden als Shared-Epitope-positive. Wenn die Werte von initialem CRP bzw. initialem RF um eins zunehmen (z. B. für das CRP von 9 auf 10 mg/l), nimmt die Odds Ratio, an RA zu leiden um 1,076 bzw. um 1,058 zu (siehe Tabelle 28).

Tab. 28 Ergebnisse der logistischen Regression

Einschluss - multivariat	Regressions- koeffizient B	Sig.	Odds Ratio	95,0% Konfidenz- intervall für Odds Ratio	
				unterer Wert	oberer Wert
Geschlecht	-0,162	0,840	0,850	0,176	4,107
Alter bei Beschwerdebeginn	-0,353	0,468	0,703	0,271	1,823
Alter bei Erstvorstellung	0,353	0,468	1,423	0,549	3,690
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	-0,282	0,563	0,755	0,291	1,959
initialer BMI	-0,057	0,302	0,945	0,848	1,052
Shared Epitope	-2,136	0,000	0,118	0,040	0,349
initiale BSG	0,010	0,539	1,010	0,979	1,042
initiales CRP	0,073	0,008	1,076	1,019	1,136
initialer RF	0,056	0,000	1,058	1,030	1,086
Konstante	2,227	0,320	9,270		

Legende: Fettdruck kennzeichnet Variablen mit signifikanten Werten.

2. Differenzierung nach radiologischer Progredienz der Rheumatoiden Arthritis

a. Verlauf von BMI, Entzündungsparametern und RF im Beobachtungszeitraum

Die Veränderungen der Variablen BMI, BSG, CRP und RF im Zeitraum zwischen Erstvorstellung und dem Jahr 2001 wurden, wie bereits erwähnt, als Δ BMI, Δ BSG, Δ CRP und Δ RF bezeichnet. Um die unterschiedlich langen dazwischen liegenden Zeitspannen zu berücksichtigen, wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe war die Zeitspanne zwischen Erstvorstellung des Patienten und Jahr 2001 kürzer als 5 Jahre, in der zweiten Gruppe betrug der Zeitraum mehr als 5 Jahre (Tabellen 29 und 30). Es wurden beide Gruppen auf Unterschiede zwischen initialen Werten und Werten im Jahr 2001 für BMI, BSG, CRP und RF untersucht. Es stellte sich in beiden Gruppen für sämtliche Wertepaare kein signifikanter Unterschied heraus.

Tab. 29 Charakterisierung der Differenzwerte mit einer Beobachtungsdauer ≤ 5 Jahre

Zeitspanne ≤ 5 Jahre	N		Mittel- wert	Median	St.- abw.	Mini- mum	Maxi- mum
	gültig	fehlend					
Δ BMI	27	0	0,19	0,00	2,39	-5,39	6,92
Δ BSG	25	2	5,57	-1,00	23,91	-34,00	76,00
Δ CRP	25	2	-6,22	4,10	71,83	-326,50	128,40
Δ RF	25	2	7,43	5,70	82,38	-200,00	181,30

Tab. 30 Charakterisierung der Differenzwerte mit einer Beobachtungsdauer > 5 Jahre

Zeitspanne > 5 Jahre	N		Mittel- wert	Median	St.- abw.	Mini- mum	Maxi- mum
	gültig	fehlend					
Δ BMI	26	1	-0,90	-0,82	2,27	-6,04	3,48
Δ BSG	26	1	11,03	3,38	22,59	-18,00	74,00
Δ CRP	26	1	7,38	2,30	17,76	-13,10	74,80
Δ RF	25	2	78,20	21,19	177,97	-127,90	761,20

b. Vergleich der metrischen Variablen zwischen den Progressionsgruppen

Die 54 RA-Patienten wurden, wie in Tabelle 31 und 32 dargestellt, in eine Untergruppe mit geringer Gelenkzerstörungsrate (Damagescore $< 1,5$) und eine Untergruppe mit hoher Gelenkzerstörungsrate (Damagescore $\geq 1,5$) unterteilt. Zwischen den beiden Untergruppen ergaben sich nach Prüfung der Parameter Alter bei Beschwerdebeginn, Alter bei Erstvorstellung, Alter im Jahr 2001, Beschwerdedauer bei Erstvorstellung, Beschwerdedauer im Jahr 2001, erfasste Beschwerdezeit, initialer BMI, BMI im Jahr 2001, initiale BSG, BSG im Jahr 2001, Durchschnitts-BSG, initiales CRP, CRP im Jahr 2001, Durchschnitts-CRP, initiale RF, RF im Jahr 2001 und Durchschnitts-RF signifikante Unterschiede für die erfasste Beschwerdedauer ($p = 0,003$), den initialen BMI ($p = 0,031$), den BMI im Jahr 2001 ($p = 0,026$) und für das Durchschnitts-CRP ($p = 0,002$). Die Verteilung der signifikanten Parameter auf die Progressionsgruppen ist in den Abbildungen 16-19 dargestellt.

Tab. 31 Charakterisierung metrischer Variablen der Patienten mit Damagescores < 1,5

Damagescore < 1,5	N		Mittel- wert	Median	St.- abw.	Mini- mum	Maxi- mum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	23	4	43,61	43,00	14,79	16,00	74,00
Alter bei Erstvorstellung	27	0	50,30	54,00	11,35	27,00	74,00
Alter im Jahr 2001	27	0	55,96	59,00	11,84	32,00	83,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	23	4	6,24	1,00	8,64	0,50	28,00
Beschwerdedauer im Jahr 2001	23	4	11,04	7,00	9,04	3,00	34,00
erfasste Beschwerdedauer	23	4	4,80	4,00	1,67	2,50	9,00
initialer BMI	27	0	27,51	27,39	3,97	21,24	37,34
BMI im Jahr 2001	26	1	27,84	27,32	4,66	20,31	40,43
initiale BSG	27	0	25,85	18,00	23,55	4,00	96,00
BSG im Jahr 2001	27	0	18,61	12,00	17,33	6,00	70,00
Durchschnitts-BSG	27	0	19,20	16,89	11,61	5,00	52,92
initiales CRP	27	0	13,87	8,99	15,49	2,50	64,10
CRP im Jahr 2001	27	0	10,54	2,50	15,90	2,50	67,60
Durchschnitts- CRP	27	0	8,74	5,73	7,34	3,14	28,95
initialer RF	27	0	118,72	67,49	200,55	0,00	924,00
RF im Jahr 2001	27	0	60,53	16,30	97,05	7,00	399,40
Durchschnitts-RF	27	0	91,33	37,18	147,77	6,67	531,95

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede der Progressionsgruppen.

Tab. 32 Charakterisierung metrischer Variablen der Patienten mit Damagescores $\geq 1,5$

Damagescore $\geq 1,5$	N		Mittel- wert	Median	St.- abw.	Mini- mum	Maxi- mum
	gültig	fehlend					
Alter bei Beschwerdebeginn	24	3	40,00	43,00	12,17	19,00	56,00
Alter bei Erstvorstellung	27	0	44,78	46,00	13,29	21,00	67,00
Alter im Jahr 2001	27	0	52,78	55,00	13,64	30,00	75,00
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	24	3	3,48	1,00	4,20	0,50	15,00
Beschwerdedauer im Jahr 2001	24	3	10,79	8,50	5,89	5,00	22,00
erfasste Beschwerdedauer	24	3	7,31	5,50	4,33	4,00	20,00
initialer BMI	27	0	24,86	24,93	4,79	17,03	36,42
BMI im Jahr 2001	27	0	25,15	25,08	5,06	17,21	42,46
initiale BSG	24	3	30,41	20,00	28,26	2,00	94,00
BSG im Jahr 2001	26	1	21,36	17,00	15,75	2,25	65,00
Durchschnitts-BSG	24	3	24,79	20,67	13,84	3,57	53,48
initiales CRP	24	3	21,68	9,08	31,58	0,00	145,40
CRP im Jahr 2001	26	1	24,13	9,45	63,75	0,90	332,00
Durchschnitts- CRP	24	3	19,00	13,23	14,97	1,92	51,08
initialer RF	24	3	93,08	66,54	102,72	0,00	438,81
RF im Jahr 2001	23	4	64,87	36,40	75,45	10,00	300,00
Durchschnitts-RF	23	4	87,99	48,95	96,28	10,00	310,25

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Unterschiede der Progressionsgruppen.

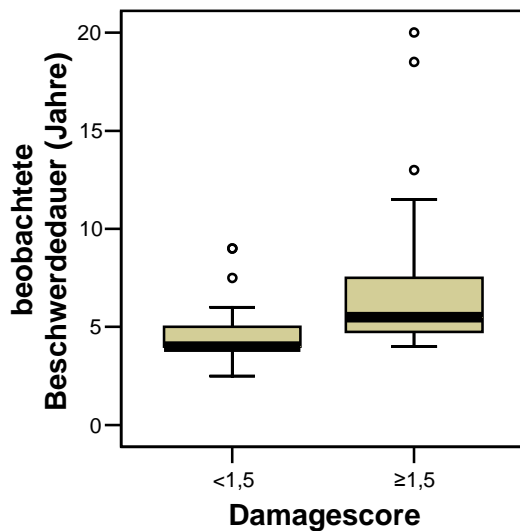


Abb. 16 beobachtete Beschwerdedauer für Progressionsgruppen

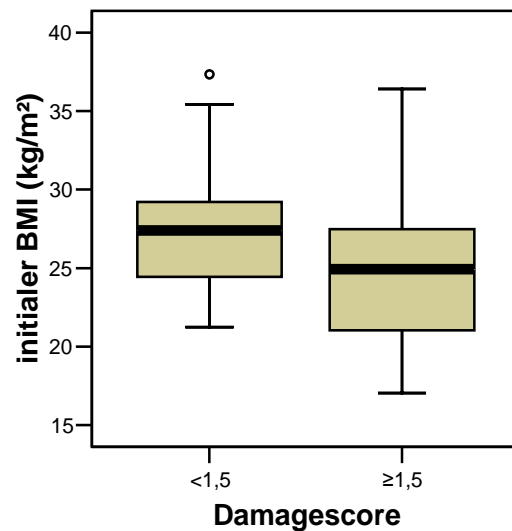


Abb. 17 initialer BMI für Progressionsgruppen

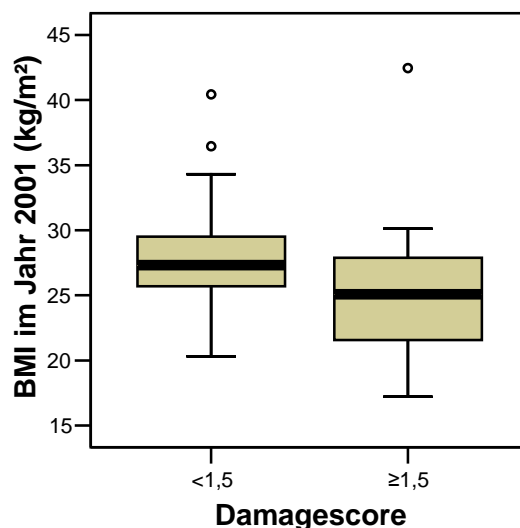


Abb. 18 BMI im Jahr 2001 für Progressionsgruppen

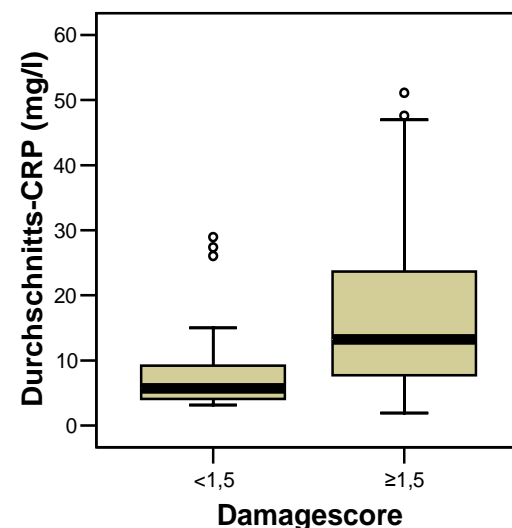


Abb. 19 Durchschnitts-CRP für Progressionsgruppen

c. Vergleich der binären Variablen zwischen den Progressionsgruppen

Die Gruppen mit geringer (Damagescore $< 1,5$) und mit hoher Gelenkzerstörungsrate (Damagescore $\geq 1,5$) unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der, in Tabelle 33 dargelegten, Verteilung der Merkmale Geschlecht und Shared Epitope voneinander.

Tab. 33 Geschlecht & Shared Epitope in den Progressionsgruppen

	Damagescore		gesamt
	< 1,5	≥ 1,5	
weiblich	21 (46,7%)	24 (53,3%)	45
männlich	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9
gesamt	27 (50,0%)	27 (50,0%)	54
Shared-Epitope-positiv	15 (45,5%)	18 (54,5%)	33
Shared-Epitope-negativ	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21
gesamt	27 (50,0%)	27 (50,0%)	54

d. Regressionsanalyse

Mit Hilfe der logistischen Regression wurden die Variablen herausgefiltert, die prädiktiv für eine hohe radiologische Progression sind. Die abhängige Variable Damagescore wurde hierfür wiederum mit Hilfe des Grenzwertes 1,5 in zwei Gruppen unterteilt. Folgende Merkmale wurden in die Analyse als unabhängige Variablen eingeschlossen: Geschlecht, Alter bei Beschwerdebeginn, Alter bei Erstvorstellung, Beschwerdedauer bei Erstvorstellung, initialer BMI, Shared Epitope, initiale BSG, initiales CRP sowie initialer RF.

Im multivariaten Einschlussmodell (siehe Tabelle 34) erwies sich der initiale BMI ($p = 0,028$) als signifikantes, prädiktiv bedeutsames Merkmal für die Höhe des Damagescores - und zwar in der Weise, dass mit zunehmendem BMI das Risiko der RA-Patienten, einen hohen Damagescore zu entwickeln, sinkt.

Auch in den schrittweise verfahrenen Regressionsmodellen (Vorwärts- und Rückwärtsmodell) erwies sich der initiale BMI als alleiniger signifikanter Prädiktor. Im univariaten Einschlussmodell (siehe Tabelle 35) ergab sich für den initialen BMI eine andere Odds Ratio als in der multivariaten Analyse. Dieser Sachverhalt deutet darauf hin, dass auch die übrigen Merkmale einen gewissen Einfluss ausüben. Im multivariaten Modell wird dieser Einfluss eliminiert - es ist daher genauer und die Odds Ratio weniger verzerrt.

Tab. 34 Ergebnisse der logistischen Regression

Einschluss - multivariat	Regressions- koeffizient B	Sig.	Odds Ratio	95,0% Konfidenz- intervall für Odds Ratio	
				unterer Wert	oberer Wert
Geschlecht	-0,723	0,564	0,485	0,042	5,647
Alter bei Beschwerdebeginn	-0,704	0,417	0,495	0,090	2,711
Alter bei Erstvorstellung	0,700	0,422	2,013	0,365	11,105
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	-0,783	0,385	0,457	0,078	2,670
initialer BMI	-0,247	0,028	0,781	0,627	0,973
Shared Epitope	-0,385	0,626	0,680	0,144	3,202
initiale BSG	0,016	0,461	1,016	0,974	1,060
initiales CRP	0,011	0,606	1,011	0,970	1,054
initialer RF	-0,003	0,354	0,997	0,990	1,003
Konstante	7,862	0,021	2596,474		

Legende: Fettdruck kennzeichnet Variable mit signifikanten Werten.

Tab. 35 Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse

Einschluss - univariat	Regressions- koeffizient B	Sig.	Odds Ratio	95,0% Konfidenz- intervall für Odds Ratio	
				unterer Wert	oberer Wert
initialer BMI	-0,142	0,038	0,868	0,759	0,992
Konstante	3,708	0,040	40,755		

Legende: Fettdruck kennzeichnet Variable mit signifikanten Werten.

e. Vergleich der Damagescores zwischen den BMI-Gruppen

Die RA-Patienten wurden in allgemein übliche BMI-Gruppen unterteilt. Es gab 4 Untergewichtige (BMI < 20), 20 Normalgewichtige (BMI 20 - 25) und 30 Übergewichtige (BMI > 25) (Tabelle 36 und Abbildung 20). Die Gruppen wurden bezüglich des Damagescores verglichen, wobei sich signifikante Unterschiede ($p = 0,009$) ergaben. Daher wurden in einem weiteren Schritt jeweils zwei

Gruppen einander gegenübergestellt. Es unterschieden sich Unter- von Übergewichtigen ($p = 0,004$) sowie Unter- von Normalgewichtigen ($p = 0,028$) signifikant bezüglich des Damagescores. Zwischen Normal- und Übergewichtigen gab es tendenziell einen Unterschied, allerdings wurde das Signifikanzniveau 0,05 knapp verfehlt ($p = 0,058$).

Tab. 36 Damagescore für BMI-Gruppen

Damagescore für	N		Mittelwert	Median	St.-abw.	Minimum	Maximum
	gültig	fehlend					
Untergewichtige	4	0	32,96	26,25	28,53	9,65	69,69
Normalgewichtige	20	0	6,73	2,42	8,51	0,00	27,56
Übergewichtige	30	0	4,03	0,69	6,22	0,00	19,17

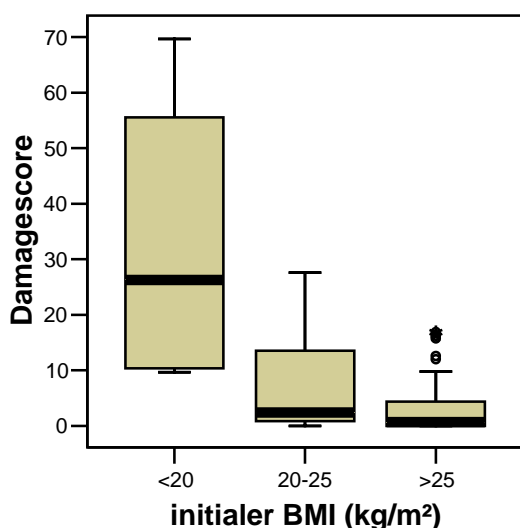


Abb. 20 Damagescore für BMI-Gruppen

f. Korrelationsanalyse

1. Damagescore & BMI

Zwischen der radiologischen Progression (Damagescore) und sowohl initialem BMI als auch BMI im Jahre 2001 zeigten sich signifikante negative geringe Korrelationen (siehe Tabelle 37 und Abbildungen 21 und 22). Da die BMI-Werte bei Erstvorstellung und im Jahre 2001 mit dem Damagescore korrelieren, sind gleiche Ergebnisse auch für die BMI-Werte im dazwischen liegenden Zeitintervall - also zum Zeitpunkt der radiologischen Erhebungen - zu erwarten.

Tab. 37 Damagescore & BMI

	initialer BMI			BMI im Jahr 2001		
	N	Korrelations- koeffizient	Sig.	N	Korrelations- koeffizient	Sig.
Damagescore	54	-0,381	0,004	53	-0,412	0,002

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Korrelationen.

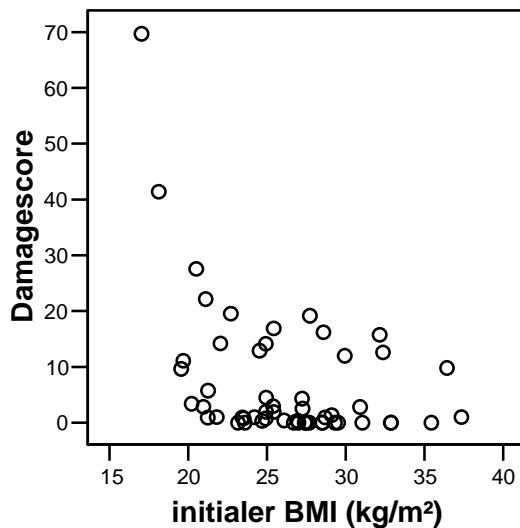


Abb. 21 Damagescore & initialer BMI

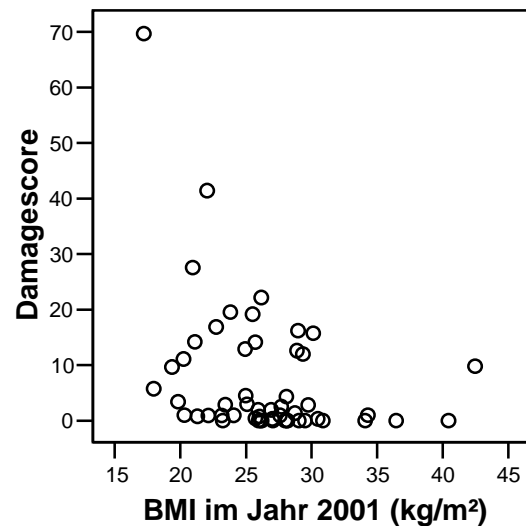


Abb. 22 Damagescore & BMI im Jahr 2001

2. BMI & Entzündungsparameter bzw. RF

Zwischen den Parametern initiale BSG, BSG im Jahr 2001, Durchschnitts-BSG, initiales CRP, CRP im Jahr 2001, Durchschnitts-CRP, initialer RF, RF im Jahr 2001, Durchschnitts-RF und sowohl initialem BMI als auch BMI im Jahr 2001 zeigten sich keine signifikanten Korrelationen (siehe Tabelle 38).

Tab. 38 BMI & Entzündungsparameter bzw. RF

	initialer BMI			BMI im Jahr 2001		
	N	Korrelations- koeffizient	Sig.	N	Korrelations- koeffizient	Sig.
initiale BSG	51	-0,159	0,264	50	-0,075	0,606
BSG im Jahr 2001	53	0,168	0,230	52	0,159	0,260
Durchschnitts-BSG	51	0,015	0,917	50	0,080	0,583
initiales CRP	51	-0,119	0,407	50	-0,113	0,437
CRP im Jahr 2001	53	-0,010	0,946	52	-0,095	0,501
Durchschnitts-CRP	51	-0,048	0,737	50	-0,026	0,859
initialer RF	51	-0,196	0,169	50	0,016	0,910
RF im Jahr 2001	50	-0,099	0,494	49	0,022	0,882
Durchschnitts-RF	50	-0,107	0,460	49	0,060	0,683

3. Damagescore & Entzündungsparameter bzw. RF

Eine signifikante positive geringe Korrelation bestand zwischen der radiologischen Progression (Damagescore) und den Entzündungsparametern Durchschnitts-BSG, CRP im Jahr 2001, Durchschnitts-CRP sowie RF im Jahr 2001 (siehe Tabelle 39 und Abbildungen 23 bis 26).

Tab. 39 Damagescore & Entzündungsparameter bzw. RF

	Damagescore		
	N	Korrelations- koeffizient	Sig.
initiale BSG	51	0,236	0,096
BSG im Jahr 2001	53	0,209	0,134
Durchschnitts-BSG	51	0,356	0,010
Initiales CRP	51	0,104	0,466
CRP im Jahr 2001	53	0,303	0,028
Durchschnitts-CRP	51	0,473	0,000
initialer RF	51	0,090	0,528
RF im Jahr 2001	50	0,295	0,038
Durchschnitts-RF	50	0,190	0,186

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Korrelationen.

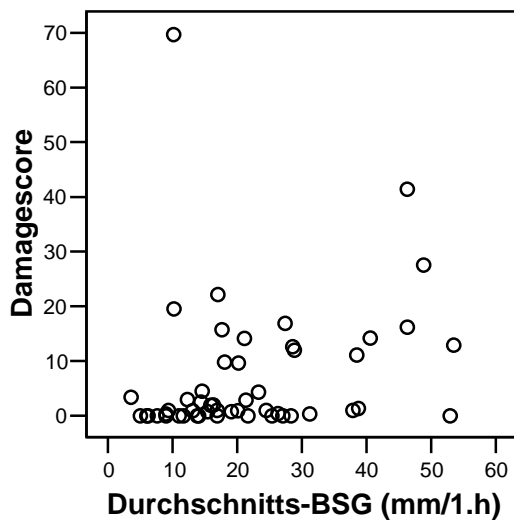


Abb. 23 Damagescore & Durchschnitts-BSG

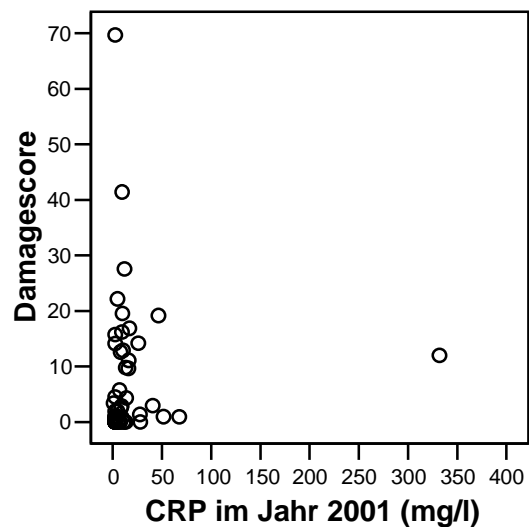


Abb. 24 Damagescore & CRP im Jahr 2001

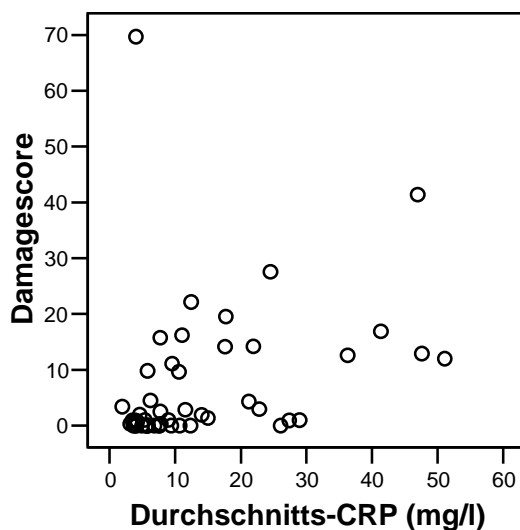


Abb. 25 Damagescore & Durchschnitts-CRP

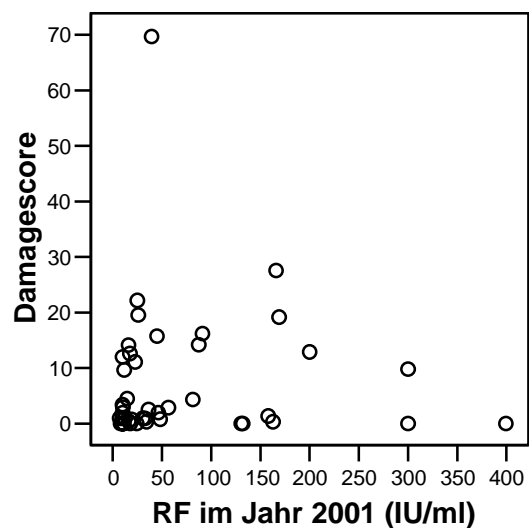


Abb. 26 Damagescore & RF im Jahr 2001

4. BMI & Alter bzw. Beschwerdedauer

Signifikante positive geringe Korrelationen ergaben sich sowohl für den initialen BMI als auch für den BMI im Jahr 2001 bezüglich Alter bei Beschwerdebeginn und Alter bei Erstvorstellung (siehe Tabelle 40 und Abbildungen 27 bis 30).

Tab. 40 BMI & Alter bzw. Beschwerdedauer

	initialer BMI			BMI im Jahr 2001		
	N	Korrelationskoeffizient	Sig.	N	Korrelationskoeffizient	Sig.
Alter bei Beschwerdebeginn	47	0,349	0,016	46	0,297	0,045
Alter bei Erstvorstellung	54	0,373	0,006	53	0,342	0,012
Alter im Jahr 2001				53	0,264	0,056
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	47	-0,195	0,190	46	-0,202	0,178
Beschwerdedauer im Jahr 2001				46	-0,282	0,058
erfasste Beschwerdedauer				46	-0,264	0,076

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Korrelationen.

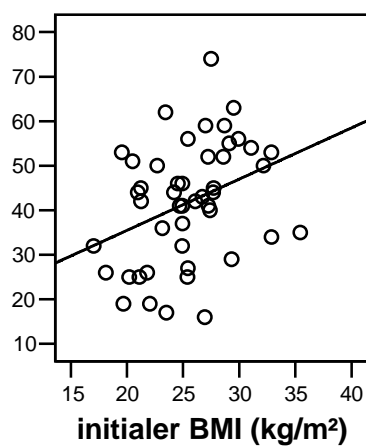
Alter bei Beschwerdebeginn
(Jahre)

Abb. 27 initialer BMI & Alter bei Beschwerdebeginn

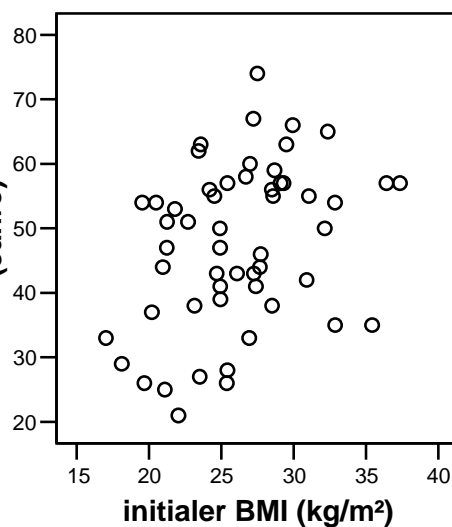
Alter bei Erstvorstellung
(Jahre)

Abb. 28 initialer BMI & Alter bei Erstvorstellung

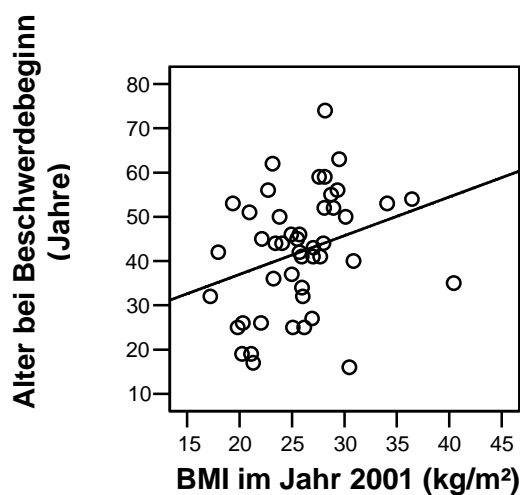


Abb. 29 BMI im Jahr 2001 & Alter bei Beschwerdebeginn

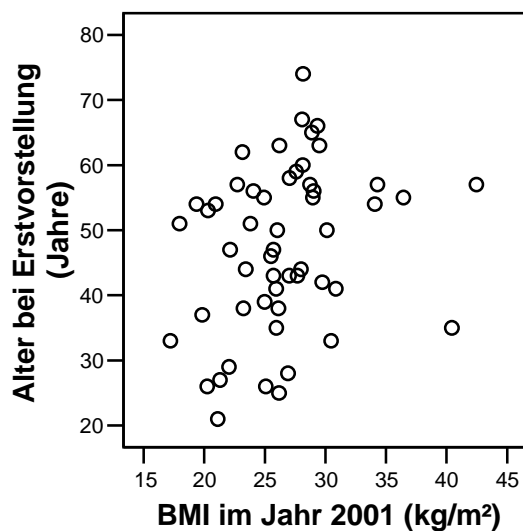


Abb. 30 BMI im Jahr 2001 & Alter bei Erstvorstellung

5. Damagescore & Alter bzw. Beschwerdedauer

Es ergab sich eine signifikante positive geringe Korrelation zwischen Damagescore und erfasster Beschwerdedauer (siehe Tabelle 41 und Abbildung 31).

Tab. 41 Damagescore & Alter bzw. Beschwerdedauer

	Damagescore		
	N	Korrelationskoeffizient	Sig.
Alter bei Beschwerdebeginn	47	-0,071	0,638
Alter bei Erstvorstellung	54	-0,165	0,233
Alter im Jahre 2001	54	-0,068	0,624
Beschwerdedauer bei Erstvorstellung	47	0,009	0,951
Beschwerdedauer im Jahr 2001	47	0,181	0,224
erfasste Beschwerdedauer	47	0,368	0,011

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Korrelation.

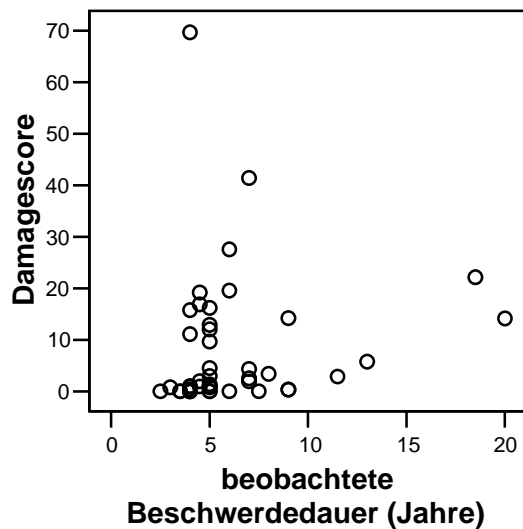


Abb. 31 Damagescore & beobachtete Beschwerdedauer

6. Therapiepunkte & Damagescore bzw. BMI

Eine signifikante positive geringe Korrelation stellte sich zwischen Therapiepunkten und Damagescore dar. Therapiepunkte und BMI korrelierten hingegen nicht signifikant miteinander (siehe Tabelle 42 und Abbildung 32).

Tab. 42 Therapiepunkte & Damagescore bzw. BMI

	Therapiepunkte		
	N	Korrelationskoeffizient	Sig.
initialer BMI	51	-0,207	0,146
BMI im Jahr 2001	50	-0,138	0,338
Damagescore	51	0,371	0,007

Legende: Fettdruck kennzeichnet signifikante Korrelation.

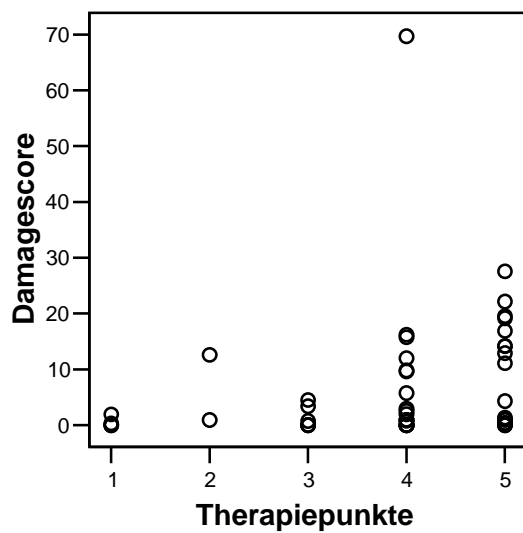
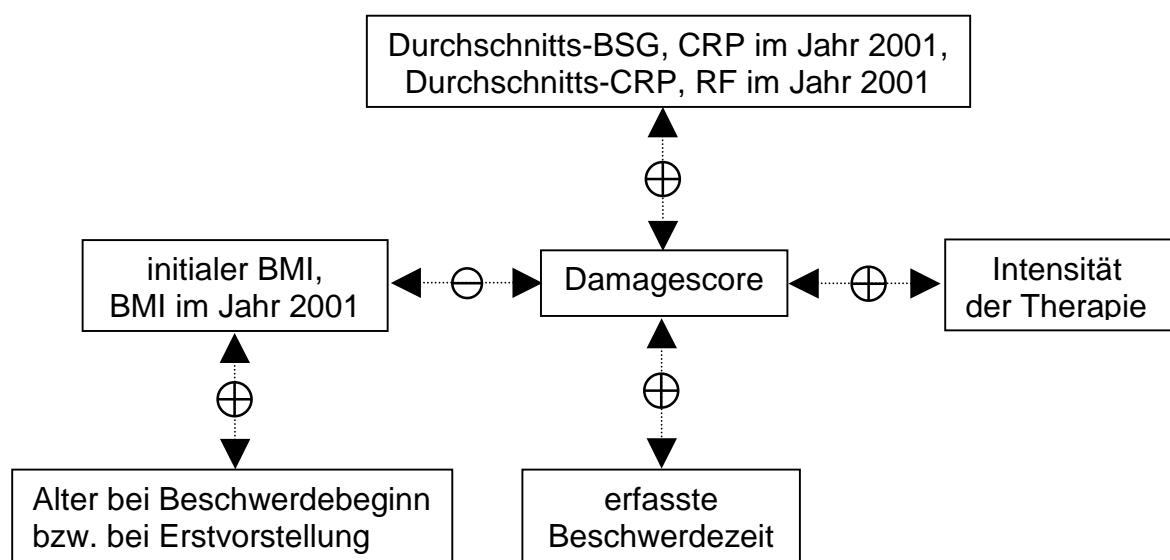


Abb. 32 Therapiepunkte & Damagescore



Legende: \oplus - positiver Korrelationskoeffizient
 \ominus - negativer Korrelationskoeffizient

Abb. 33 Grafische Darstellung der Ergebnisse aus der Korrelationsanalyse

VI. Diskussion

Die individuelle Prognose des Krankheitsverlaufes der RA gestaltet sich schwierig. Es gibt in der Literatur zahlreiche proklamierte prädiktive Faktoren. Deren Bedeutung wird derzeit kontrovers diskutiert. Für die Zukunft sind sichere prognostische Marker wünschenswert, um zügig eine an den zu erwartenden Verlauf adaptierte Therapie veranlassen zu können. Die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Intervention liegt darin begründet, dass die stärkste Gelenkdestruktion bei RA in den ersten zwei Erkrankungsjahren stattfindet, wie in mehreren Studien gezeigt wurde.

Ziel vorliegender Arbeit ist die Überprüfung des BMI als kostenneutraler und stets verfügbarer Parameter hinsichtlich seiner diagnostischen und prognostischen Wertigkeit im Vergleich mit anderen Parametern bei Patienten einer rheumatologischen Universitätsambulanz in Thüringen.

Es wurden retrospektiv die Daten von 228 rheumatisch erkrankten Patienten erfasst, die sich in der Klinik für Innere Medizin Jena im Zeitraum zwischen 1986 und 1998 erstmalig vorgestellt hatten. Zum Zeitpunkt der Erhebungen war die Diagnose teilweise bereits gestellt, während dieses bei einem Teil der Patienten noch nicht definitiv möglich war.

Im ersten Schritt der Arbeit wurden Patienten verschiedener Diagnosegruppen hinsichtlich der erhobenen Daten für Alter, Beschwerdedauer, Geschlecht, Shared Epitope, BMI, BSG, CRP und RF miteinander verglichen. Dabei wurde geprüft, welche der Merkmale für die Abgrenzung der RA von übrigen benannten Krankheitsbildern bedeutsam sind.

Im zweiten Arbeitsschritt wurden die RA-Patienten erfasst, von denen die radiologisch bestimmte Gelenkdestruktion bekannt war. Es wurde analysiert, welche der oben genannten Marker - unter besonderer Berücksichtigung des BMI - mit dem Grad der Gelenkaffektion assoziiert sind.

Die Non-RA-Patienten unterscheiden sich von den RA-Patienten signifikant dadurch, dass sie bei Erstvorstellung jünger sind, geringere Entzündungsparameter, geringere RF-Titer sowie einen geringeren Anteil Shared-Epitope-Positiver aufweisen. Alter bei Beschwerdebeginn,

Beschwerdedauer und BMI bei Erstvorstellung sowie die Geschlechterverteilung unterscheiden sich nicht signifikant. Da die Non-RA-Patientengruppe sehr heterogen ist, wurden die einzelnen Untergruppen ebenfalls mit den RA-Patienten verglichen.

Die Osteoarthrose-Patienten zeichnen sich dabei als einzige Gruppe durch signifikant höhere BMI-Werte bei Erstvorstellung aus, weisen signifikant geringere Entzündungsparameter und RF-Titer bei Erstvorstellung auf und unterscheiden sich signifikant durch einen geringeren Anteil Shared-Epitope-positiver sowie männlicher Patienten. Keine signifikanten Unterschiede gibt es für das Alter bei Beschwerdebeginn, Alter bei Erstvorstellung sowie für die Beschwerdedauer bei Erstvorstellung.

Ebenso ergeben sich für die Patienten mit Undifferenzierter Arthritis signifikant niedrigere Entzündungsparameter und RF-Titer bei Erstvorstellung, auch der Anteil Shared-Epitope-positiver Patienten ist im Vergleich zu RA-Patienten geringer. Zusätzlich besteht ein signifikant geringeres Alter bei Beschwerdebeginn und bei Erstvorstellung.

Die Patienten mit Arthritis urica weisen als einzigen signifikanten Parameter im Vergleich zu den RA-Patienten einen höheren Anteil an Männern auf. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich bei diesen Patienten um eine Gruppe mit einer kleinen Fallzahl handelt.

Die Patienten mit Spondarthritis - ebenfalls eine kleine Gruppe - unterscheiden sich von den RA-Patienten signifikant durch geringeres Alter sowie niedrigere RF-Titer bei Erstvorstellung und durch einen geringeren Prozentsatz Shared-Epitope-positiver Patienten.

Die Patientengruppe mit bestehendem RA-Verdacht weist im Vergleich zur RA-Gruppe eine signifikant kürzere Beschwerdedauer zum Zeitpunkt der Erstvorstellung auf sowie signifikant geringere, wenn auch über dem Normbereich liegende, Entzündungsparameter und RF. Letztere unterscheiden sich im Gegensatz dazu von denen der Non-RA-Patienten nicht signifikant (Daten nicht dargestellt). Die Patienten mit Verdacht auf RA heben sich jedoch signifikant durch einen höheren Anteil Shared-Epitope-positiver Patienten von den Non-RA-Patienten ab – unterscheiden sich diesbezüglich aber nicht von den RA-Patienten.

Die Regressionsanalyse, in welche Non-RA- und RA-Patienten eingeschlossen wurden, filtert in Kongruenz zu den genannten Ergebnissen das Shared Epitope, das CRP und die RF bei Erstvorstellung aus allen diskutierten Parametern als Prädiktoren der Diagnose RA heraus. Der BMI hat dementsprechend keine diagnostische Bedeutung für die RA.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die RA-Patienten, bei denen Daten zur radiologisch ermittelten Gelenkdestruktion vorlagen, analysiert. Für diesen Teil der Patienten waren zudem die Entzündungsparameter, der RF sowie der BMI im Verlauf bekannt.

Für die einzelnen Patienten bestehen keine signifikanten Differenzen für BMI, Entzündungsparameter und RF zwischen den Zeitpunkten Erstvorstellung und Jahr 2001.

Patienten mit einem Damagescore $\geq 1,5$ haben einen signifikant geringeren BMI bei Erstvorstellung und im Jahr 2001, signifikant höhere Durchschnitts-CRP-Werte sowie eine länger erfasste Beschwerdezeit als Patienten mit einem Damagescore $< 1,5$.

Hinsichtlich Geschlecht und Shared Epitope stellen sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede dar.

In die Regressionsanalyse wurden Parameter eingeschlossen, die dem behandelnden Arzt nach Erstvorstellung des Patienten zur Verfügung stehen sollten. Dazu gehören Geschlecht, Shared Epitope, Alter bei Beschwerdebeginn und bei Erstvorstellung, Krankheitsdauer bei Erstvorstellung sowie BMI, BSG, CRP und RF bei Erstvorstellung. Von diesen Merkmalen wird der BMI als einzige, signifikante prädiktive Variable für den Damagescore ausgewiesen. Bei zunehmendem BMI verringert sich das Risiko für einen hohen Damagescore.

Vergleicht man unter-, normal- und übergewichtige RA-Patienten bezüglich des Damagescores, finden sich bei Untergewichtigen signifikant höhere Werte. Die Normalgewichtigen zeigen tendenziell höhere Werte gegenüber Übergewichtigen, das Signifikanzniveau 0,05 wird jedoch knapp verfehlt.

In Korrelationsanalysen wurden BMI und Damagescore den übrigen Variablen gegenübergestellt. Wie erwartet, ergibt sich als Konsequenz der genannten

Ergebnisse eine signifikante geringe negative Korrelation zwischen BMI und Damagescore auf dem Signifikanzniveau von 0,01.

Die Entzündungsparameter BSG und CRP sowie der RF korrelieren nicht signifikant mit dem BMI. Der Damagescore hingegen zeigt signifikante, gering positive Korrelationen mit Durchschnitts-BSG und -CRP auf dem Signifikanzniveau von 0,01; mit CRP und RF im Jahr 2001 auf dem Signifikanzniveau von 0,05.

Einige Altersparameter korrelieren signifikant positiv mit dem BMI (Alter bei Beschwerdebeginn und Alter bei Erstvorstellung korrelieren mit initialem BMI sowie BMI im Jahr 2001), hingegen liegt keine Korrelation mit dem Damagescore vor.

Eine signifikante positive Korrelation ergibt sich zwischen Damagescore und erfasster Beschwerdezeit auf dem Signifikanzniveau von 0,05.

Die zur Graduierung der Therapiestärke vergebenen Therapiepunkte korrelieren nicht mit dem BMI. Wohl aber gab es eine geringe positive Korrelation der Therapiepunkte mit dem Damagescore auf dem Signifikanzniveau von 0,01. Das bedeutet: je stärker die Gelenkdestruktion, desto intensiver die Therapie und umgekehrt.

Der Einflussfaktor des Alters bei Beschwerdebeginn für den weiteren Verlauf wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Kuiper et al. 2001 und Bukhari et al. 2002 fanden bei Patienten, die bei Krankheitsbeginn älter waren eine stärkere Röntgenprogression als bei jünger erkrankten. Belghomari et al. 1999 und Fex et al. 1996 sprechen dem initialen Alter keine prädiktive Bedeutung für die radiologische Progression zu, was sich mit den eigenen Ergebnissen deckt.

Fex et al. 1996 messen der initialen Krankheitsdauer keine prädiktive Bedeutung für die radiologische Progression bei. Jansen et al. 2001 fanden hingegen eine Korrelation zwischen Beschwerdedauer zu Beginn und radiologischer Progression nach einem Jahr. Die initiale Symptombdauer ist auch gemäß Dixey et al. 2004 prädiktiv für den radiologischen Befund nach 3 Jahren.

Ebenso kontrovers sind die Meinungen bezüglich der Bedeutung des Geschlechts für die röntgenologische Progression der RA. Fex et al. 1996 sprechen dem weiblichen Geschlecht eine prädiktive Bedeutung für eine hohe

radiologische Progression zu. Auch Belghomari et al. 1999 fanden beim weiblichen Geschlecht ein höheres Risiko für Gelenkdestruktion. Ähnlich stellten Kuiper et al. 2001 bei Frauen eine stärkere Gelenkdestruktion fest, wobei diese bei postmenopausalen Patientinnen ausgeprägter war als bei prämenopausalen. Kaltenhäuser et al. 2001 hingegen wiesen bei Männern eine stärkere radiologische Progression nach. In Untersuchungen von Tengstrand et al. 2004 konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich des Larsen-Scores eruiert werden, was den eigenen Ergebnissen entspricht.

Die Autoren Eberhardt et al. 1988, Kontaniemi et al. 1994, Fex et al. 1996, Meyer et al. 1997, Cheung et al. 2000, Listing et al. 2000, Uhlig et al. 2000, Jansen et al. 2001, Garnero et al. 2002, Knijff-Dutmer et al. 2002, Lindqvist et al. 2003, Dixey et al. 2004 fanden einen positiven Zusammenhang zwischen BSG und der radiologischen Progression. Van Zeben et al. 1993 und Kaltenhäuser et al. 2001 sprechen der BSG keine prognostische Bedeutung für die radiologische Progression zu. Ähnlich fanden Mulherin et al. 1996 trotz unter Therapie normalisierter BSG-Werte eine radiologische Progression und konnten keinen Zusammenhang zwischen anfänglicher Entzündungsaktivität und radiologischen Ergebnissen im Sinne einer Prädiktion feststellen.

Nielen et al. 2004 konnten in Serumproben, welche RA-Patienten Jahre vor Ausbruch ihrer Erkrankung mehrfach entnommen worden waren, gegenüber gesunden Vergleichspersonen erhöhte CRP-Konzentrationen nachweisen, die im Verlauf bei den Probanden mit präklinischer RA weiter anstiegen. Für einen positiven Zusammenhang zwischen Höhe des CRP und radiologischem Score sprechen sich Van Leeuwen et al. 1993, Kontaniemi et al. 1994, Fex et al. 1997, Meyer et al. 1997, Plant et al. 1998, Aman et al. 2000, Cheung et al. 2000, Listing et al. 2000, Plant et al. 2000, Uhlig et al. 2000, Jansen et al. 2001, Tanaka et al. 2003 und Vittecoq et al. 2003 aus. Scott et al. 2004 sind der Meinung, dass die Suppression der Krankheitsaktivität, dargestellt durch das CRP-Level, nicht nur die Progression der Gelenkzerstörung vermindert, sondern v. a. den Übergriff der Destruktion auf neue Gelenke reduziert. Kaltenhäuser et al. 2001 billigen dem CRP keine prädiktive Bedeutung hinsichtlich der radiologischen Destruktion zu. Die eigenen Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsanalyse sprechen gegen eine dominante Entzündungsabhängigkeit des Damagescore.

Die Bedeutung des RF als Prognosefaktor für die radiologische Progression wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich bewertet, wobei auch zwischen den Ig-Klassen unterschieden wird. Eine prognostische Bedeutung der RF hinsichtlich der radiologisch nachweisbaren Stärke der Gelenkdestruktion bei RA postulierten van Zeben et al. 1993, Plant et al. 1998, Listing et al. 2000, Aman et al. 2000, Rau et al. 2000, Jansen et al. 2001, Kaltenhäuser et al. 2001, Bukhari et al. 2002, Drossaers-Bakker et al. 2002, Garnero et al. 2002, Lindqvist et al. 2003, Tanaka et al. 2003, Vittecoq et al. 2003, Dixey et al. 2004, Nielsen et al. 2004 und Scott et al. 2004. Auch Hein et al. 1993 fanden einen positiven Zusammenhang zwischen Höhe der RF und radiologischer Progression bei RA-Patienten. Hingegen sahen Eberhardt et al. 1988, Fex et al. 1996 und Meyer et al. 1997 keinen derartigen Zusammenhang. In den eigenen Analysen ergab sich keine starke Beziehung zwischen RF und Damagescore. Van Zeben et al. 1993, Meyer et al. 1997, Wagner et al. 1997, Plant et al. 1998, Salvarani et al. 1998, Seidl et al. 1999, Listing et al. 2000, Kaltenhäuser et al. 2001, Drossaers-Bakker et al. 2002, Del Rincon et al. 2003, Tchetverikov et al. 2003, Dixey et al. 2004 halten das Shared Epitope für einen Prädiktor der radiologischen Progression. Diesem Zusammenhang widersprachen Fex et al. 1996, Belghomari et al. 1999, Valenzuela-Castano et al. 2000, Tengstrand et al. 2004 und Kielstein 2005, der dem Shared Epitope zwar diagnostische, nicht aber bezüglich der radiologischen Progression prädiktive Bedeutung bei RA beimisst, was die eigenen Erhebungen bestätigen konnten. Rau et al. 2000 differenzierten zwischen seropositiven und seronegativen RA-Patienten und fanden ausschließlich bei den Seronegativen eine positive Abhängigkeit der radiologischen Progression von steigender RA-assoziiierter HLA-Allel-Dosis.

In den Untersuchungen zur vorgelegten Arbeit stellt sich der initiale BMI als Prädiktor der radiologisch erfassten Gelenkdestruktion von RA-Patienten heraus. Ein geringer, initialer BMI ist für den Patienten prognostisch ungünstig, da er mit einem stärkeren Grad an Gelenkaffektion einhergeht. Bei RA-Patienten mit einem Damagescore $\geq 1,5$ liegt für den initialen BMI ein Mittelwert von $24,86 \pm 4,79$ vor, bei RA-Patienten mit einem Damagescore $< 1,5$ ein Mittelwert von $27,51 \pm 3,97$. Bei einer Minderheit von vier der 54 RA-Patienten besteht mit einem BMI < 20 definitionsgemäß Untergewicht. Somit ist

nicht davon auszugehen, dass im Patientenkollektiv mit einem Damagescore $\geq 1,5$ eine grundsätzliche Veränderung von Immunprozessen vorliegt, wie sie von Chandra 1996 für Mangelernährte beschrieben wurde. Die eigenen Ergebnisse unterstützen aufgrund fehlender Korrelation zwischen BMI und Entzündungswerten bzw. RF nicht die später genannte Auffassung, dass die Beziehung zwischen Damagescore und BMI eigentlich die Beziehung zwischen BMI und Entzündungsaktivität widerspiegelt. Fernerhin spricht die fehlende BMI-Dynamik im Zeitintervall zwischen Erstvorstellung und Jahr 2001 gegen eine entzündungsbedingte Modulierung des BMI bei untersuchten Patienten.

Somit wird folgende Hypothese aufgestellt: die Ursache des ermittelten Zusammenhangs zwischen BMI und Gelenkdestruktion liegt im prozentualen Anteil von Fettgewebe an der Körpermasse der einzelnen Patienten begründet.

Helliwell et al. 1984 wiesen in Untersuchungen an männlichen RA-Patienten gegenüber Gesunden signifikant niedrigere Werte für BMI, Triceps skinfold thickness und Upper Arm Muscle Circumference nach, während für weibliche RA-Patienten keine signifikanten Unterschiede bestanden. Des Weiteren hatten unterernährte RA-Patienten signifikant höhere Entzündungswerte (BSG, CRP, Antichymotrypsin).

Roubenoff et al. 1992 fanden bei RA-Patienten trotz ausreichender Nahrungsaufnahme eine im Durchschnitt unterhalb der Normalbevölkerung der USA liegende Magermasse und berichten über einen positiven Zusammenhang zwischen „Rheumatoid-Kachexie“ und TNF- α -Expression. Die „Rheumatoid-Kachexie“ wird definiert als Verlust von Körperzellmasse, bedingt durch gesteigerten Proteinkatabolismus, ohne damit verbundenen Gewichtsverlust. Dies bedeutet gleichzeitig eine Zunahme der Fettmasse. Der Proteinkatabolismus ist nach Aussage der Autoren mit der TNF- α -Produktion assoziiert. Obwohl dadurch der Ruheenergieverbrauch bei RA-Patienten erhöht ist, ergibt sich laut Rall et al. 2004 infolge verminderter körperlicher Aktivität aufgrund der Behinderung der Patienten ein geringerer Gesamtenergieverbrauch, welcher sich zusammensetzt aus der Summe von Energieverbrauch in Ruhe (60 - 75%), durch körperliche Aktivität (15 - 30%) und Verdauung (5 - 10%). Der Ruheenergieverbrauch ist genetisch

determiniert. Bei Gewichtsreduktion, hierbei sind sowohl Fettgewebe als auch fettfreies Gewebe betroffen, sinken Ruhe- und aktivitätsbedingter Energieverbrauch. Bei Frauen ist der Energieverbrauch durch höheren Anteil von bradytrophem Fettgewebe generell geringer. Mit steigendem Alter nimmt der Gesamtenergieverbrauch ab (Pi-Sunyer et al. 2000). Vorliegende Erhebungen belegen diese positive Korrelation zwischen BMI und Alter. In der Studie wurde allerdings nicht mit einer gesunden Population verglichen.

Munro et al. 1997 beschreiben eine gegenüber der Normalbevölkerung erhöhte Prävalenz eines niedrigen BMI bei RA-Patienten, dessen Ursache eher als Mangel an fettfreier Masse als im Verlust von Fettmasse begründet wird. Unter den weiblichen RA-Patienten zeigt sich eine negative Korrelation zwischen fettfreier Masse und Akute-Phase-Antwort (BSG, CRP) nach Adjustierung für das Alter. Bei den Männern gab es keine derartige Beziehung. Frauen tendierten im Beobachtungszeitraum eher zu Gewichtsverlust als Männer. Bei hohem Gewichtsverlust ($> 15\%$) wiesen sie eine stärkere Behinderung gemäß HAQ und eine höhere BSG auf. In eigenen Erhebungen ist im Beobachtungszeitraum kein signifikanter Gewichtsverlust registrierbar, jedoch korreliert der BMI negativ mit dem Damagescore. Demzufolge geht ein geringeres Gewicht mit einem höheren Destruktionsgrad einher.

Unabhängig von Geschlecht und stattgehabter Glukokortikoid-Therapie wurde von Westhovens et al. 1997 bei Patienten mit RA eine Abnahme der Magermasse des gesamten Körpers, eine kompensatorische Zunahme der Fettmasse sämtlicher Körperareale mit Ausnahme der Beine und eine damit verbundene Umverteilung von Fettgewebe mit Zunahme in abdominalen Lokalisation beobachtet. Auch Toussiro et al. 2004 stellten bei RA-Patienten eine signifikant veränderte Körperzusammensetzung mit erhöhter Fett- und reduzierter Magermasse fest. Als Ursachen dafür kommen nach Meinung der Autoren Zytokine, Immobilität und Glukokortikoide in Betracht.

Bei den eigenen Patienten korrelieren die Therapiepunkte, die zur Einschätzung der Intensität der medikamentösen Therapie vergeben wurden (je intensiver die Pharmaka, desto höher die Punktzahl), nicht mit dem BMI. So kann zwar ein signifikanter Einfluss der Therapieintensität auf den BMI, nicht jedoch auf die Körperzusammensetzung ausgeschlossen werden.

Untersuchungen des Ernährungsverhaltens amerikanischer RA-Patienten von Morgan et al. 1997 zeigten, dass durch ungesunde Ernährungsgewohnheiten eine Neigung zur Obesitas besteht (40% der untersuchten RA-Patienten waren übergewichtig und 8% untergewichtig). Eine Veränderung des BMI während des Untersuchungsjahres wurde nicht registriert, ebenso ergab sich kein Zusammenhang zwischen Aktivitätsparametern der Erkrankung und dem BMI, was den eigenen Ergebnissen entspricht.

Nach Erhebungen von Wolfe et al. 1998 ist der bei Erstuntersuchung erhobene BMI ein signifikant positiver Prädiktor der Arbeitsunfähigkeit bei RA-Patienten mit einem erst spät einsetzenden Effekt. Allerdings wird von den Autoren nicht explizit geäußert, ob die erfasste Arbeitsunfähigkeit durch die RA oder durch Begleiterkrankungen bedingt ist.

Die für RA-Patienten von zuvor zitierten Autoren beschriebene Zunahme der Fettmasse deckt sich mit der Erkenntnis, dass RA-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung veränderte Lipoprotein-Muster, wie beispielsweise signifikant höhere Lipoprotein-a- sowie signifikant niedrigere HDL- (Salazar et al. 2001) und Apolipoprotein-A-1-Spiegel aufweisen (Taysi et al. 2004) und somit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen unterliegen (Schaefer et al. 1994).

Nagasawa et al. 2004 analysierten bei japanischen Männern den Zusammenhang zwischen Leukozyten und einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms. Die altersadjustierte Leukozytenzahl war signifikant höher bei Adipositas, Hypertriglyzeridämie und Hypo-HDL-Cholesterolemie.

Laut Minaur et al. 2004 ist die gegenüber der Normalbevölkerung, verminderte Lebenserwartung von RA-Patienten zumeist durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht. Aktuelle Forschungen weisen das Fettgewebe als Produktionsort bioaktiver Substanzen aus (Mohamed-Ali et al. 1997), welche pathogenetisch mit der Entstehung atherosklerotischer Plaques verknüpft sind (Sattar et al. 2003). 20% der Gene im subkutanen Fettgewebe und 30% im viszeralen Fettgewebe codieren sezernierbare Proteine (Matsuzawa et al. 2004). Es wird geschlussfolgert, dass die für RA-Patienten von Roubenoff et al. 1994 beschriebenen, erhöhten Serumzytokinspiegel sowohl durch die Grunderkrankung selbst (Sattar et al. 2003) als auch durch Fettgewebssekretion (Rajala et al. 2003) bedingt sind.

Der TNF- α -Spiegel im viszeralen Fettgewebe ist bei übergewichtigen Ratten mit einer Leptinrezeptormutation höher als bei normalgewichtigen und zeigte nach Futterrestriktion keine Veränderung (Milan et al. 2002). Blüher et al. 2001 konnten keine Unterschiede bezüglich der TNF- α -Plasmaspiegel bei Patienten mit niedrigem BMI und Patienten mit signifikant höherem BMI feststellen. Diese Tatsache impliziert die Vermutung, dass aus dem Fettgewebe stammendes TNF- α eher auto- und parakrin als systemisch wirkt, und somit die TNF- α -Spiegel nicht durch die Sekretion aus dem Fettgewebe beeinflusst werden. Diese Annahme wird von Hotamisligil et al. 1995 geteilt.

Il-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin. Es wird u. a. von Fettzellen produziert, wobei die Sekretion im viszeralen Fettgewebe höher ist als im subkutanen Fettgewebe. Il-6 scheint nicht nur para- und autokrin zu wirken, denn auch der Serum-Il-6-Spiegel korreliert positiv mit dem BMI (Fried et al 1998). Vozarova et al. 2001 bestätigen eine positive Korrelation von Il-6-Spiegel mit BMI, Körperfettanteil sowie Fettmasse. Die Il-6-Produktion wird durch TNF- α und Il-6 selbst induziert und durch Dexamethason inhibiert (Fasshauer et al. 2003).

Das Fettgewebe sezerniert neben den bekannten Zytokinen TNF- α (Hotamisligil et al. 1995) und Il-6 (Mohamed-Ali et al. 1997) auch Adiponectin, Resistin und Leptin (Cinti et al. 1997, Rajala et al. 2003).

Der Adiponectinplasmaspiegel korreliert negativ mit dem BMI (Yang et al. 2001) und steigt somit bei Gewichtsverlust infolge Fettgewebsreduktion signifikant an. Die negative Korrelation zwischen Adiponectinspiegel und viszeraler Fettleibigkeit ist stärker als diejenige zwischen dem Protein und der subkutanen Fettleibigkeit (Matsuzawa 2004). Dementsprechend zeigten Milan et al. 2002, dass übergewichtige Ratten mit einer Leptinrezeptormutation im viszeralen Fettgewebe signifikant weniger Adiponectin exprimieren als normalgewichtige. Im subkutanen Fettgewebe gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen Ratten.

Bei postmenopausalen Frauen besteht eine negative Korrelation der Adiponectinexpression mit CRP- und Il-6-Spiegel. Engeli et al. 2003 konnten

jedoch keinen engen Zusammenhang zwischen Adiponectin- und TNF- α - bzw. IL-6-Expression in Fettgewebeproben finden. TNF- α ist laut Fasshauer et al. 2002 ein reversibler Inhibitor der Adiponectinsynthese. IL-6 reduziert reversibel die Adiponectin-mRNA-Synthese. IL-6 und TNF- α reduzieren signifikant die Adiponectinsekretion humaner Adipozyten. TNF- α hat dabei den stärksten Effekt (Fasshauer et al. 2003). Kubota et al. 2002 stellten an Adiponectin-defizienten Mäusen, welche sich im Gewicht nicht von normalen Mäusen unterscheiden, höhere Triglyceridspiegel fest. Nach Wandverletzung der Femoralarterie zeigten sich bei diesen Mäusen eine stärkere Intima und ein erhöhter Intima-Media-Quotient. Die Mediadicke unterschied sich nicht signifikant von der normaler Mäuse.

Bei Ratten exprimiert das viszerale Fettgewebe generell mehr Resistin als das subkutane. Übergewichtige Ratten mit einer Leptinrezeptormutation exprimieren im viszeralen Fettgewebe signifikant weniger Resistin als normalgewichtige. Im subkutanen Fettgewebe gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen Ratten. Die Expression von Resistin im viszeralen Fettgewebe der ehemals übergewichtigen Ratten fiel nach Futterrestriktion weiter ab (Milan et al. 2002). Leptin- und Leptinrezeptor-defiziente Mäuse weisen ebenso wie Mäuse mit diätinduziertem Übergewicht reduzierte Resistin-mRNA-Mengen im weißen Fettgewebe auf (Way et al. 2001). TNF- α inhibiert reversibel die Resistin-mRNA- und -proteinproduktion humaner Adipozyten (Fasshauer et al. 2001, Shojima et al. 2002). Eine Resistinexpression konnte für Splenozyten und humane PBMC nachgewiesen werden (Milan et al. 2002). Es lässt sich schlussfolgern, dass Resistin für Immunprozesse bedeutsam ist.

Leptin besitzt Verwandtschaft mit der IL-6-Zytokin-Familie, wird wie IL-6 während der Akute-Phase-Reaktion IL-1- und TNF- α -abhängig reguliert und steigt bei Inflammation und Infektion im Blut an. Im Gegensatz zu anderen Mitgliedern der IL-6-Familie induziert Leptin nicht die Synthese von Akute-Phase-Proteinen, greift aber an anderer Stelle modulierend in die Immunantwort ein und übt pro- und antiinflammatorische Eigenschaften aus. Über spezifische Rezeptoren bindet Leptin u. a. an immunkompetente Zellen (Faggioni et al. 2001). Leptin vermittelt über negatives Feedback - durch Hemmung des appetitsteigernden

Neuropeptid Y - im Hypothalamus die Reduktion der Nahrungsaufnahme bei Anstieg der Energiereserven (Ahima et al. 1999), reguliert den basalen Stoffwechsel und die β -Oxidation von Fettsäuren, agiert in verschiedenen Geweben als Wachstumsfaktor, beeinflusst die Proliferation von Endothelzellen, die Angiogenese sowie die Neovaskularisation und ist in die Reifung von Osteoblasten sowie in die Mineralisierung von Knochen involviert (Reseland et al. 2001).

Laut Ogueh et al. 2000 ist das Gestationsalter positiv prädiktiv für den Leptinspiegel. In der pubertären Entwicklungsphase steigt der Leptin-Spiegel bei Mädchen kontinuierlich mit dem BMI an, während er bei Jungen trotz des ansteigendem BMI nach dem Erreichen des zweiten Entwicklungsstadiums nach Tanner abfällt. Dieses ist erklärbar durch relativen Abfall des Körperfetts und prozentual stärkere Zunahme der Muskelmasse. Die relative Zunahme des Leptinspiegels ist bei den Geschlechtern bezogen auf den Fettanteil gleich. Hingegen ist der absolute Leptinspiegel pro Fettanteil bei Mädchen höher als bei Jungen (Blum et al. 1997). Bei Erwachsenen zeigten Ostlund et al. 1996 höhere Leptinspiegel bei Frauen, eine negative Korrelation zwischen Leptinspiegel und Alter und wiesen geschlechtsunabhängig eine starke positive Korrelation zwischen Körperfettanteil und Leptinspiegel nach. Kobayashi et al. 2004 fanden ebenso bei beiden Geschlechtern eine positive Korrelation zwischen Leptinspiegel und BMI, jedoch eine wesentlich höhere positive Korrelation zwischen Leptinspiegel und Fettmasse. Diese Aussage wurde von Banerji et al. 1999 für männliche Asiaten bestätigt. Blain et al. 2002 fanden bei postmenopausalen Frauen ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Leptinspiegel und BMI sowie Fettmasse. Sinha et al. 1996 konnten nachweisen, dass bei Übergewichtigen die absolute Menge an freiem und gebundenem Leptin im Blut im Vergleich zu Normalgewichtigen größer ist. Bei Übergewichtigen überwiegt das freie, bei Normalgewichtigen das gebundene Leptin. Dieses deutet auf eine Resistenz für die gewichtsregulierende Funktion des Leptins als häufigste Ursache von Übergewicht hin. Bezüglich der Leptinresistenz stellten Schwartz et al. 1996 und Caro et al. 1996 Untersuchungen an menschlichem Liquor an und fanden eine positive Korrelation zwischen Liquor- und Plasmaleptinspiegel untereinander und mit dem BMI. Bei Übergewichtigen differierte der Plasmaleptinspiegel in stärkerem

Maße vom Liquorleptinspiegel als bei Normalgewichtigen. Der Liquor-Plasma-Quotient für Leptin war bei normalgewichtigen Personen größer als bei übergewichtigen. Die Autoren begründen den relativen zentralen Leptinmangel bei Übergewicht mit einem quantitativ begrenzten Transportmechanismus für Leptin an der Blut-Hirn-Schranke.

Toussiro et al. 2004 stellte tendenziell höhere Leptinspiegel bei RA-Patienten unter Glukokortikoid-Therapie gegenüber Non-RA-Patienten unter Glukokortikoid-Therapie und einer Gruppe gesunder Probanden, die sich bezüglich Alter und BMI nicht voneinander unterschieden, selbst nach Ausschluss der weiblichen Personen fest. Von Finck et al. 2002 wurde eine TNF- α -abhängige Induktion der Leptinexpression und -sekretion beschrieben. Da bei RA die TNF- α -Spiegel laut Rall et al. 2002 und Roubenoff et al. 1994 erhöht sind, wäre dies zusätzlich zur erhöhten Fettmasse bei RA-Patienten ein weiterer Erklärungsansatz für die von Toussiro et al. 2004 beschriebenen höheren Leptinspiegel bei RA-Patienten.

Zarkesh-Esfahani et al. 2001 wiesen Leptinrezeptoren auf Monozyten, Neutrophilen und B-Lymphozyten nach. Sie stellten außerdem eine leptininduzierte Zunahme der Proliferationsrate humaner Monozyten sowie deren gesteigerte Sekretion von TNF- α , IL-6 und IFN- γ fest. Die IL-4-Sekretion wurde hingegen durch Leptin nicht beeinflusst. Gabay et al. 2001 konnten eine leptininduzierte Produktion von sezerniertem IL-1Ra in Monozyten nachweisen und zeigten, dass hierfür die Bindung von Leptin an seinen Rezeptor notwendig ist. Dreyer et al. 2003 beschrieben, dass es im Anschluss an die Leptinrezeptorbindung über die Bindung von bislang unbekannten Transkriptionsfaktoren zur Aktivierung des Promotors von sezerniertem IL-1Ra kommt. Meier et al. 2002 fanden bei Übergewichtigen wesentlich höhere IL-1Ra-Spiegel und eine positive Korrelation zwischen IL-1Ra- und Leptinspiegel. Allerdings war die Magermasse ein genauerer Prädiktor des IL-1-Ra-Spiegels.

Vielen Untersuchungen zufolge scheint Leptin peripher und zentral ambivalente Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel zu haben. Thomas et al. 1999 konnten durch Untersuchungen an Knochenmarkvorläuferzellen einen positiven Effekt von Leptin auf die verschiedenen Schritte der Osteoblastenreifung und einen inhibitorischen Effekt auf die späten Phasen der Adipozytenreifung evaluieren. Leptin wirkt peripher nachgewiesenermaßen durch Abnahme der

Osteoklastenzahl fördernd auf die Knochenmineralisierung (Baldock et al. 2002, Holloway et al. 2002). Zusätzlich steigerte humanen Osteoblasten exogen zugeführtes Leptin die Knochenmineralisierung um das 6-fache (Reseland et al. 2001). Möglicherweise bieten diese Zusammenhänge auch einen Erklärungsansatz für die von Valtuena et al. 2003 beschriebene erhöhte Ausscheidung der Kollagencrosslinks Pyridinolin und Deoxypyridinolin im 24-Stunden-Urin bei Patientinnen mit Anorexia nervosa nach Adjustierung der absoluten Werte an die Kreatininclearance bzw. an die Skelettmasse. Kultivierte murine sowie humane Chondrozyten exprimieren Leptinrezeptoren. Nach Bindung an diese bewirkt Leptin eine Chondrozytenproliferation, eine Knochengrößenzunahme und eine gesteigerte Proteoglykan-, Chondroitinsulfat- und Kollagensynthese (Figenschau et al. 2001, Maor et al. 2002). Diese Ergebnisse implizieren, dass Leptin lokal die Knorpelregeneration fördert. Ebenso konnte bei Steigerung der exogenen Leptinkonzentration growth-hormone-unabhängig eine Zunahme der insulin-like growth factor (IGF)-I-Rezeptoren beobachtet werden. Durch Inhibition von IGF-I war der Leptinbedingte Effekt auf Chondrozytenproliferationsrate und Kollagen-Typ-II-Synthese reduziert. Dieses deutet auf eine Beeinflussung des IGF-Systems durch Leptin hin (Maor et al. 2002).

Zentral reduziert Leptin in Zellen des Hypothalamus durch Bindung an seinen Rezeptor die Neuropeptid-Y-Produktion, welche zusätzlich durch Y2-Rezeptoren einem Autoregulationsmechanismus unterliegt. Sowohl Leptinrezeptor- als auch Y2-Rezeptormangel führen zu vermehrter Neuropeptid-Y-Produktion im Hypothalamus. An Neuropeptid-Y2-Rezeptordefizienten Mäusen stellten Baldock et al. 2002 erhöhte trabekuläre Knochenvolumina fest, welche auf autonome Modulation zurückzuführen waren. Der beobachtete Effekt war bei simultan bestehender Neuropeptid-Y2-Rezeptor- und Leptindefizienz nicht zusätzlich verstärkt, was auf gleiche Regulationsmechanismen hindeutet. Ducy et al. 2000 fanden bei Leptin- und Leptin-Rezeptor-defizienten Mäusen eine zentral ausgelöste Steigerung der Knochenformationsrate, die trotz Hypogonadismus und Hypercortisolismus der Mäuse zu Trabekelzunahme sowie hoher mechanischer Belastbarkeit des Knochens führte. Korrektur des Hypogonadismus steigerte durch Reduktion der Osteoklastenzahl die Zunahme der Knochenmasse weiter.

Intrazerebroventrikuläre Verabreichung von Leptin wie auch von Neuropeptid Y bei normalen Mäusen resultierte in der Abnahme von Knochenmasse und erzeugte einen normalen Phänotyp. Dieses spricht dafür, dass sich Leptin und Neuropeptid Y bezüglich der zentralen Knochenmasseregulation im Gegensatz zur Gewichtsregulation nicht antagonisieren.

Dargestellte Erkenntnisse werfen die Frage auf, ob bzw. unter welchen Umständen der periphere oder der zentrale Effekt Leptins auf den Knochenstoffwechsel überwiegt.

Merabet et al. 1997 konnten bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium erhöhte Leptinspiegel im Vergleich zu Gesunden nachweisen. Der Leptinspiegel korrelierte wie bei Gesunden positiv mit dem BMI, stieg aber bei den Kranken mit zunehmendem BMI stärker an. Prä- und postdialytische Leptinspiegel waren ähnlich. Es konnte keine Korrelation von Leptin und Kreatininclearance festgestellt werden, was für erhöhte Produktion und gegen eingeschränkte Ausscheidung des Leptins bei Niereninsuffizienz spricht. Die Autoren fanden wie auch Ghazali et al. 2003 keine Korrelation zwischen Leptinspiegel und PTH-Konzentration bei Dialysepatienten. Im Gegensatz dazu ergab sich in Untersuchungen von Zoccali et al. 2004 und Coen et al. 2003 diesbezüglich eine negative Korrelation. Ghazali et al. 2003 berechneten Leptingrenzwerte mit Vorhandensein einer Korrelation mit der Knochendichte für darüber liegende Leptinspiegel und Fehlen einer solchen für Leptinkonzentrationen unterhalb dieser Schwelle. Die Grenzwerte lagen nahe an der Plasmaleptinkonzentration, die als Sättigungskonzentration für das zerebrale Leptintransportsystem beschrieben ist. Somit ist denkbar, dass bei Plasmakonzentrationen oberhalb dieses Grenzwertes die periphere knochenprotektive Wirkung des Leptins überwiegt und bei darunter liegenden Plasmakonzentrationen der zentrale negative Effekt.

Des Weiteren scheint es geschlechtsspezifische Differenzen für Leptin zu geben. Bei postmenopausalen Frauen sind die Jahre seit Menopause ein negativer Prädiktor für Knochendichte. Magermasse und Leptin-Spiegel sind positive Prädiktoren (Blain et al. 2002). Ricci et al. 2001 konnte bei postmenopausalen Frauen unter moderater energierestriktiver Diät eine Abnahme von Gewicht, Fettmasse, Leptinspiegel, sex hormone binding globuline (SHBG) und Knochendichte sowie einen Anstieg der

Kollagencrosslinks Pyridinolin und Deoxypyridinolin im Urin und Osteocalcin im Blut verzeichnen. Das PTH tendierte unter diätbedingter verminderter Calcium-Zufuhr zu höheren Werten. Vitamin-D- und Östronspiegel änderten sich nicht signifikant, wobei der markanteste Abfall im Östron-Spiegel bei den Frauen zu beobachten war, die die stärkste Reduktion an Fettmasse erreichten. Bei übergewichtigen Männern ist die Magermasse, bei normalgewichtigen sind Fett- und Magermasse sowie berufsbedingte physische Aktivität positiv prädiktiv für die Knochendichte (Morberg et al. 2003). Bei japanischen Männern korrelierte die Knochendichte laut Sato et al. 2001 negativ mit dem Leptinspiegel und der Fettmasse. Diese Ergebnisse deuten auf Geschlechtsdifferenzen bezüglich der Wirkung von Fettmasse bzw. Leptinspiegel auf die Knochendichte hin.

Da Fettleibigkeit v. a. bei postmenopausalen Frauen durch gesteigerte Aromatase-bedingte Östrogenproduktion im Fettgewebe einen Risikofaktor für bestimmte Formen von Brustkrebs darstellt, untersuchten Catalano et al. 2003 die Leptin-induzierte Aromataseaktivität in humanen Brustkrebszellen. Es ergab sich eine erhöhter Aromatase-mRNA- und Aromatase-Protein-Gehalt der Zellen nach Verabreichung von Leptin. Ein hoher BMI könnte also auch durch gesteigerte Leptin-vermittelte Aromataseaktivität zu einem Anstieg von Östrogenen und demzufolge zu osteoprotektiven Erscheinungen bei Frauen beitragen.

Der BMI korreliert bei prämenopausalen Frauen nicht mit dem Androgenspiegel, bei postmenopausalen Frauen jedoch positiv sowohl mit Androgenen als auch Östrogenen. Der BMI korreliert negativ mit dem SHBG bei postmenopausalen Frauen. Das SHBG korrelierte negativ mit freiem Testosteron und freiem Östradiol. Diese Ergebnisse deuten einen weiteren positiven Einfluss des BMI auf die Konzentration freier Geschlechtshormone an, wobei der Effekt postmenopausal bei Abwesenheit der Feedbackmechanismen stärker ist (Lukanova et al. 2004).

Zahlreichen Veröffentlichungen zu Folge spielt Leptin eine Rolle bei Entzündungsprozessen. Bornstein et al. 1998 maßen bei Patienten mit akuter Sepsis erhöhte Leptin-, morgendliche Il-6- und Kortisolspiegel im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei sämtlichen Sepsispatienten waren zirkadianer Rhythmus von Leptin und Kortisol sowie die Beziehung beider zueinander verändert. Überlebende wiesen signifikant höhere durchschnittliche

Leptinspiegel auf, wohingegen kein Unterschied bezüglich Kortisol erkennbar war. Takahashi et al. 1999 zeigten erhöhte TNF- α -Empfindlichkeit bei Leptin- und Leptinrezeptor-defizienten Mäusen. Lee et al. 1999 wiesen veränderte Eigenschaften für Makrophagen Leptin-defizienter Mäuse nach. Diese exprimieren generell größere, bei Lipopolysaccharid (LPS)-Exposition jedoch nicht weiter steigerungsfähige, Sauerstoffradikal- und Wasserstoffperoxid-Mengen. Es konnte eine erhöhte Produktion von Cyclooxygenase (COX)-II nach LPS-Exposition gemessen werden. Zudem war die COX-II-Aktivität, gemessen an der Prostaglandin-E-2-Synthese, generell gesteigert. Weiterhin bestand sowohl basal als auch nach LPS-Exposition eine vermehrte IL-6-Produktion.

Leptin- und Leptinrezeptor-defiziente Mäuse haben eine höhere Sensitivität bezüglich des letalen Effekts von LPS. Nach LPS-Exposition stieg der ohnehin hohe Kortikosteronspiegel nur bei Leptinrezeptor-defizienten Mäusen weiter an. Die Konzentrationen für IL-1, TNF- α , IFN- γ , macrophage inflammatory protein-1 α und IL-6 waren bei Leptin-defizienten Mäusen und heterozygoten Vergleichsmäusen ähnlich, wohingegen die Konzentrationen für IL-10 und IL-1Ra bei ersteren signifikant geringer waren. Leptin induziert in Mäusemakrophagen die Sekretion von IL-1Ra und potenziert diese bei LPS-Exposition. Leptinapplikation schützt Leptin-defiziente Mäuse signifikant vor LPS-induzierter Letalität (Faggioni et al. 1999). Die reduzierte Synthese der antiinflammatorischen Zytokine IL-10, IL-1Ra und die Dysregulation der Kortikosteronproduktion bei Leptin-defizienten Mäusen könnte als Ursache der gesteigerten Suszeptibilität gegenüber LPS angesehen werden.

Bei Untersuchungen an einer türkischen Familie mit Auftreten einer Leptingenmutation zeigten sich gehäuft Todesfälle bei Kindern. Als Ursache dafür wird eine erhöhte Infektanfälligkeit bzw. eine erhöhte Krankheitsempfindlichkeit diskutiert. Bei betroffenen Familienmitgliedern wurden des Weiteren multiple endokrine Defekte sowie ein verminderter Sympathikotonus nachgewiesen (Ozata et al. 1999).

Der Einfluss von Leptin auf verschiedene Formen von Gelenkentzündungen wurde wie folgt untersucht: in Experimenten mit Zymosan-induzierter Arthritis bei Mäusen stellte sich Leptin als antiinflammatorischer Faktor dar. Die monoartikuläre nicht von der adaptativen Immunantwort abhängige Arthritis war

nicht beeinträchtigt bei Leptin- und Leptinrezeptor-defizienten Mäusen. Die Gelenkschwellung trat bei diesen jedoch verzögert auf, die Akute-Phase-Reaktion dauerte länger und histologische Analysen zeigten eine stärkere, sich später manifestierende Arthritis bei Leptin-defizienten Mäusen (Palmer et al. 2003). Hultgren et al. 2001 induzierten bei männlichen Mäusen durch intravenöse Inokulation von *Staphylococcus aureus* eine septische Arthritis und wiesen als Reaktion darauf Gewichtsreduktion sowie sinkende Leptinspiegel nach. Durch Applikation von Leptin sanken IL-6 und Schweregrad der Arthritis, ohne dass die Leptingabe Gewicht und Bakterienlast beeinflusste. Durch Vergleich von Mäusen mit und ohne Leptinapplikation wurde bezüglich TNF, Knorpel- und Knochendestruktion im Untersuchungszeitraum kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die Autoren konnten ausschließen, dass Leptin selbst nach Applikation ins Kniegelenk der Mäuse eine Synovitis auslöst. Busso et al. 2002 induzierten ebenfalls eine Arthritis bei Mäusen. Leptin- und Leptinrezeptor-defiziente Mäuse entwickelten eine weniger stark ausgeprägte Entzündung, eine schwächere Dickenzunahme der Synovialmembran, niedrigere IL-1 β - und TNF- α -Spiegel im Gelenk, weniger AK gegen das auslösende Agens, eine schwächere T-Zell-Proliferation im Lymphknoten sowie eine dortige geringere IFN- γ - und eine höhere IL-10-Produktion im Vergleich zu normalen Mäusen. Der Grad der Knorpeldestruktion hingegen unterschied sich nicht von gesunden Mäusen. Bokarewa et al. 2003 untersuchten den Einfluss von Leptin bei RA-Patienten. Sie fanden höhere Plasmaleptinspiegel als bei Gesunden. Bei den RA-Patienten waren die Plasmaspiegel für Leptin höher als die dazugehörigen Synoviaspiegel, wobei beide positiv korrelierten. Patienten mit erosiver RA hatten keine signifikant abweichenden Plasmaleptinspiegel, jedoch signifikant höhere Synovialeptinspiegel als Patienten mit nicht erosiver RA. Des Weiteren wiesen Patienten mit erosiver RA eine geringere Differenz zwischen Plasma- und Synovialeptinspiegel auf. In der Publikation wird keine Angabe zu Entzündungsparametern und BMI gemacht, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Die Autoren selbst werten den geringen Synovialeptinspiegel bei nicht-erosiver RA als erhöhten lokalen Leptinverbrauch und mutmaßen, dass Leptin das rheumatoide Gelenk vor Destruktion schützt. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Leptinspiegel und Leukozytenzahl im Gelenk nachgewiesen werden. Möglicherweise ist bei

entzündlich veränderten Synovialgefäßen der Übertritt für Leptin aus dem Blut ins Gelenk erleichtert und dementsprechend bei erosiver RA der Synovialeptinspiegel höher.

Anders et al. 1999 fanden bei RA-Patienten ähnliche Leptinspiegel wie bei Gesunden und bestätigten die positive Assoziation zwischen Leptinspiegel und Körperfettmasse. Sie konnten keine Unterschiede bezüglich des Leptinspiegels zwischen einer Patientengruppe mit höherer und einer mit geringerer RA-Aktivität ($DAS < 2,7$ bzw. $\geq 2,7$) feststellen und mutmaßen, die Leptinkonzentration steige bei akuten, nicht jedoch bei chronischen Entzündungen an.

Die RA ist, wie bereits erwähnt, mit einer hohen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Übergewicht stellt einen eigenständigen Risikofaktor für Arteriosklerose dar. Da Leptin mit dem Körpergewicht assoziiert ist, wurden Zusammenhänge zwischen Leptin und Atherogenese erforscht. Kang et al. 2000 konnten im Bereich von atherosklerotischen Plaques von Koronararterien v. a. in Schaumzellen, glatten Muskelzellen und Endothelzellen neuer Gefäße den Leptinrezeptor nachweisen, welcher zudem mit vascular endothelial growth factor colokalisiert war. Die Läsionen bestanden vorwiegend aus glatten Muskelzellen. In vitro konnten Leptinrezeptoren an den Läsionsorten nachgewiesen und ein proliferationsfördernder Einfluss von Leptin auf glatte Muskelzellen bestätigt werden. Daher führten Leptininstillationen bei normalen und Leptin-defizienten Mäusen zu einer Größenzunahme der verletzungsbedingten vaskulären Läsionen, hatten bei Leptinrezeptor-defizienten Mäusen jedoch keinen Einfluss auf Intima- und Mediawachstum (Schäfer et al. 2004). Dieser Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Übergewicht lässt sich auf RA-Patienten übertragen, da bei ihnen ein erhöhter Fettmasseanteil zu finden ist.

Leptin hat abhängig von Milieu und Wirkungsort sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften. Der Netto-Effekt ist mit dem bisherigen Stand der Datenlage schwer einschätzbar. Vorliegende Ergebnisse lassen den BMI als Prädiktor für Gelenkdestruktion bei RA-Patienten erkennen. Ein hypothetischer Erklärungsansatz hierfür ist die mit zunehmendem BMI steigende Leptinkonzentration im Plasma und die daraus folgende Protektion betroffener Gelenke.

Die unter diesem Aspekt analysierte Literatur weist eindeutig eine Interaktion zwischen Fettgewebe und Immunsystem bzw. Inflammation nach. Trotz zum Teil widersprüchlicher Daten, scheint hierin die Begründung für den Einfluss des BMI auf die radiologische Progression der RA zu liegen.

Bei vorliegenden Untersuchungen muss einschränkend bemerkt werden, dass es sich um retrospektive Sichtung eines präselektionierten, zum Teil bereits therapierten Patientengutes handelt. Somit sind etwaige vor Erstkonsultation stattgehabte Änderungen von BMI, RF und Entzündungsparametern nicht berücksichtigt.

Da der BMI keine Aussage zur Zusammensetzung der Körpermasse aus Fett- und Magermasse beinhaltet, scheint er letztendlich als prognostischer Marker bei RA nicht diffizil genug. Hier müssen weiterführende Studien Aufschluss geben.

VII. Schlussfolgerungen

Schlussfolgernd lässt sich feststellen:

1. Zwischen der Gesamtgruppe der Non-RA-Patienten, der Patientengruppe mit Verdacht auf RA und der RA-Gruppe besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des BMI bei Erstvorstellung. Splittet man die Non-RA-Patienten in die einzelnen Diagnose-Untergruppen auf, heben sich lediglich die Osteoarthrose-Patienten mit signifikant höheren Werten von den RA-Patienten ab.

Der BMI kann aufgrund dieser Ergebnisse nicht als geeigneter diagnostischer Marker im Hinblick auf andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen betrachtet werden.

2. Die Entzündungswerte und der RF erweisen sich als signifikant höher bei RA-Patienten gegenüber der Gesamtgruppe der Non-RA-Patienten.

In der Regressionsanalyse werden CRP und RF bei Erstvorstellung als prädiktiv für die Diagnose RA herausgestellt.

3. Das Shared Epitope ist signifikant häufiger bei RA-Patienten gegenüber Non-RA-Patienten vorhanden. Somit eignet es sich zur Diagnosefindung, was durch die Regressionsanalyse Bestätigung fand.

4. Patienten mit einem Damagescore $< 1,5$ unterscheiden sich von denen mit einem Damagescore $\geq 1,5$ signifikant durch höhere BMI-Werte. Sie weisen des Weiteren geringere Durchschnitts-CRP-Werte auf.

Der BMI wird in der Regressionsanalyse als Risikofaktor für die Gelenkzerstörung herausgestellt und ist demnach von den analysierten Parametern der einzige Prognosefaktor.

VIII. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Ahima HS, Kelly J, Elmquist JK, Flier JS. 1999. Distinct Physiologic and Neuronal Responses to Decreased Leptin and Mild Hyperleptinemia. *Endocrinology* 140(11):4923-4931.
2. Aidinis V, Plows D, Haralambous S, Armaka M, Papadopoulos P, Kanaki M Z, Koczan D, Thiesen H J, Kollias G. 2003. Functional analysis of an arthritogenic synovial fibroblast. *Arthritis Res Ther* 5(3):R140-R157.
3. Aman S, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Risteli J, Kautiainen H, Helve T, Hakala M. 2000. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. *Rheumatology* 39:1009-1013.
4. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. 1996. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39(5):713-722.
5. Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, Tracey K J. 2002. HMGB1 as a DAN-binding cytokine. *J Leukocyte Biology* 72:1082-1091.
6. Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, McShane D J, Fries J F, Cooper N S, Healey L A, Kaplan S R, Liang M H, Luthra H S, Medsger Jr T A, Mitchell D M, Neustadt D H, Pinals R S, Schaller J G, Sharp J T, Wilder R L, Hunder G G. 1988. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 31(3):315-324.
7. Baldock P A, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez R F, Thomas G P, Gardiner E M, Herzog H. 2002. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest* 109:915-921.
8. Banerji M A, Faridi N, Atluri R, Chaiken R L, Leboritz H E. 1999. Body Composition, Visceral Fat, Leptin, and Insulin Resistance in Asian Indian Men. *J Clin Endocrinol Metab* 84:137-144.
9. Bas S, Perneger T V, Mikhnevitch E, Seitz M, Tiercy J M, Roux-Lombard P, Guerne P A. 2000. Association of rheumatoid factors and anti-ellagrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39:1082-1088.
10. Bathon J M, Martin R W, Fleischmann R M, Tesser J R, Schiff M H, Keystone E C, Genovese M C, Chester Wasko M, Moreland L W, Weaver A L, Markenson J, Finck B K. 2000. A comparison of Etanercept and Methotrexate in patients with early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 343:1586-1593.
11. Belghomari H, Saraux A, Allain J, Guedes C, Youinou P, Le Goff P. 1999. Risk Factors for Radiographic Articular Destruction of Hands and Wrists in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 26:2534-2538.
12. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, van Venrooij W J, Klareskog L, Rantapää Dahlqvist S. 2004. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 6:R303-R308.
13. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. 2001. Diagnostic Accuracy of the Anti-Citrulline Antibody Assay for Rheumatoid Arthritis. *Clin Chem* 47(6):1089-1093.

14. Björntorp P, Brodoff B N. 1992. Obesity. Philadelphia: J. B. Lippincott Company.
15. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanneke B, De Talancé N, Doucet B, Jeandel C. 2002. Serum Leptin Level Is a Predictor of Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3):1030-1035.
16. Blüher M, Kratzsch J, Paschke R. 2001. Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor-, Angiotensin II, Growth Hormone, and IGF-I Are Not Elevated in Insulin-Resistant Obese Individuals With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 24(2):328-334.
17. Blum W F, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel N T, Müller J, Skakkeræk N E, Heiman M L, Birkett M, Attanosio A M, Kiess W, Rascher W. 1997. Plasma Leptin Levels in Healthy Children and Adolescents: Dependence on Body Mass Index, Body Fat Mass, Gender, Pubertal Stage, and Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2904-2910.
18. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. 2003. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:952-956.
19. Bukhari M, Lunt M, Harrison B J, Scott D G I, Symmons D P M, Silman A J. 2002. Rheumatoid Factor Is the Major Predictor of Increasing Severity of radiographic Erosions in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 46(4):906-912.
20. Burmester G R, Pezzutto A. 1998. Taschenatlas der Immunologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
21. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martinez-Soria E, Talabot-Ayer D, Gabay C. 2002. Leptin Signaling Deficiency Impairs Humoral and Cellular Immune Responses and Attenuates Experimental Arthritis. *J Immunology* 168:875-882.
22. Capell H, Mc Carey D, Madhok R, Hampson R. 2002. Outcome in 52 patients with rheumatoid arthritis surviving 20 years after initial disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 29(10):2099-2105.
23. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, Volpe A, Bambara L M. 2005. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int*.
24. Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Panno M L, Ando S. 2003. Leptin Enhances, via AP-1, Expression of Aromatase in the MCF-7 Cell Line. *J Biological Chemistry* 278(31):28668-28676.
25. Ceylan A, Hietanen J, Tamulaitiene M, Partsch G, Päätilä H, Kontinen Y T. 1999. A comparative quantitative morphometric study of cell apoptosis in synovial membranes in psoriatic, reactive and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38:431-440.
26. Chandra R K. 1996. Nutrition, immunity and infection: From basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering and improving survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:14304-14307.
27. Chary-Valckenaere I, Guillemin F, Pourel J, Schiele F, Heller R, Jaulhac B. 1997. Seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens in early Rheumatoid Arthritis: a case-control study. *Br J Rheumatol* 36:945-949.

28. Cheung N T, Dawes P T, Poulton K V, Ollier W E R, Taylor D J, Matthey D L. 2000. High Serum Levels of Pro-Matrix Metalloproteinase-3 Are Associated with Greater Radiographic Damage and the Presence of the Shared Epitope in Patients with rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 27:882-887.
29. Choi E K K, Gatenby P A, McGill N W, Bateman J F, Cole W G, York J R. 1988. Autoantibodies to type II collagen: occurrence in rheumatoid arthritis, other arthritides, autoimmune connective tissue diseases, and chronic inflammatory syndromes. *Ann Rheum Dis* 47:313-322.
30. Choi H K, Hernan M A, Seeger J D, Robins J M, Wolfe F. 2002. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 359:1173-1177.
31. Choi S W, Lim M K, Shin D H, Park J J, Shim S C. 2005. Diagnostic Performances of Anti-Cyclic Citrullinated Peptides Antibody and Antifilaggrin Antibody in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci* 20:473-478.
32. Choy E H, Scott D L. 1997. Drug treatment of rheumatic diseases in the 1990s. *Drugs* 53(3):337-348.
33. Cinti S, Frederich R C, Zingaretti M C, De Matteis R, Flier J S, Lowell B B. 1997. Immunohistochemical Localization of Leptin and Uncoupling Protein in White and Brown Adipose Tissue. *Endocrinology* 138:797-804.
34. Coen G, Ballanti P, Fischer M S, Balducci A, Calabria S, Colamarco L, Di Zazzo G, Lifrieri F, Manni M, Sardella D, Nofroni I, Bonucci E. 2003. Serum Leptin in Dialysis Renal Osteodystrophy. *Am J Kidney* 42:1036-1042.
35. Consensus Statement. 2000. Updated consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis* 59(suppl1):i1-i2.
36. Del Rincon I, Battafarano D F, Arroyo R, Murphy F T, Fischbach M, Escalante A. 2003. Ethnic Variation in the Clinical Manifestation of Rheumatoid Arthritis: Role of HLA-DRB1 Alleles. *Arthritis Rheum.* 49(2):200-208.
37. Dixey J, Solymossy C, Young A, Early RA Study. 2004. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol* 49(suppl):48-54.
38. Dreyer M G, Juge-Aubry C E, Gabay C, Lang U, Rohner-Jeanrenaud F, Dayer J-M, Meier C A. 2003. Leptin activates the promoter of the Interleukin-1 receptor antagonist through p42/44 mitogen-activated protein kinase and a composite nuclear factor kB/PU.1 binding site. *Biochem J* 370:591-599.
39. Drinda S, Franke S, Canet C C, Petrow P, Bräuer R, Hüttich C, Stein G, Hein G. 2002. Identification of the advanced glycation end products N(epsilon)-carboxymethyllysine in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 61:488-492.
40. Drinda S, Franke S, Rüster M, Petrow P, Pullig O, Stein G, Hein G. 2005. Identification of receptor for advanced glycation end products in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 25(6):411-413.

41. Drossaers-Bakker K W, Kroon H M, Zwindermann A H, Breedveld F C, Hazes J M W. 2000. Radiographic damage of large joints in longterm rheumatoid arthritis and its relation to function. *Rheumatology* 39:998-1003.
42. Drossaers-Bakker K W, Zwindermann A H, Vlieland T P M V, van Zeben D, Vos K, Breedveld D C, Hazes J M W. 2002. Long-Term Outcome in Rheumatoid Arthritis: A Simple Algorithm of Baseline Parameters Can Predict Radiographic Damage, Disability and Disease Course at 12 -Year Followup. *Arthritis Rheum* 47(4):383-390.
43. Eberhardt K B, Svensson B, Truedsson L, Wollheim F A. 1988. The occurrence of Rheumatoid Factor Isotypes in Early Definite Rheumatoid Arthritis- No Relationship with Erosions or Disease Activity. *J Rheumatol* 15:1070-1074.
44. Eidner T. 1995. Rheumafaktoren- Altersabhängigkeit und Verhalten im Krankheitsverlauf bei rheumatoider Arthritis sowie diagnostische Wertigkeit dreier Nachweisverfahren für ein rheumatologisches Krankengut [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
45. Emery P, Marzo H, Proudman S. 1999. Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38(suppl 2):27-31.
46. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Möhlig M, Pfeiffer A F H, Luft F C, Sharma A M. 2003. Association Between Adiponectin and Mediators of Inflammation in Obese Women. *Diabetes* 52:942-947.
47. Escalante A, Haas R W, del Rincon I. 2005. A model of impairment and functional limitation in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 6:16
48. Faggioni R, Fantuzzi G, Gabay C, Moser A, Dinarello C A, Feingold K R, Grunfeld C. 1999. Leotin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am J Physiol* 45:R136-R142.
49. Faggioni R, Feingold K R, Grunfeld C. 2001. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 15:2565-2571.
50. Fassbender H G. 1985. Das Krankheitsbild der Rheumatoiden Arthritis als Ergebnis unterschiedlicher Pathomechanismen. *Z Rheumtol* 44:33-40.
51. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. 2001. Tumor Necrosis Factor Alpha is a Negative Regulator of Resistin Gene Expression and Secretion in 3T3-L1 Adipocytes. *J Biochem Biophys Res Commun* 288:1027-1031.
52. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. 2002. Hormonal Regulation of Adiponectin Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *J Biochem Biophys Res Commun* 290:1084-1089.
53. Fasshauer M, Klein J, Lossner U, Paschke R. 2003. Interleukin (Il)-6 mRNA Expression is Stimulated by Insulin Isoproterenol, Tumor Necrosis Factor Alpha, Growth Hormone, and Il-6 in 3T3-L1 Adipocytes. *Horm Metab Res* 35:147-152.
54. Feldmann M, Brennan F M, Maini R N. 1996. Rheumatoid Arthritis, Review. *Cell* 85:307-310.
55. Feldmann M, Miotla J, Paleolog E, Williams R, Malfait A-M, Taylor P, Brennan F M, Maini R N. 2000. Future prospects for anti- cytokine treatment. *Ann Rheum Dis* 59:i119-i122.

56. Fex E, Eberhardt K, Saxne T. 1997. Tissue-derived macromolecules and markers of inflammation in serum in early rheumatoid arthritis: relationship to development of joint destruction in hands and feet. *Br J Rheumatol* 36:1161-1165.
57. Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. 1996. Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis, a prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 35:1106-1115.
58. Finck B N, Johnson R W. 2002. Anti-inflammatory agents inhibit the induction of leptin by tumor necrosis factor- α . *Am Jphysiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 282:R1429-R1435.
59. Firestein G S, Yeo M, Zvaifler N J. 1995. Apoptosis in Rheumatoid Arthritis Synovium. *J Clin Invest* 96:1631-1638.
60. Fried S K, Bunkin D A, Greenberg A S. 1998. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 83:847-850.
61. Fujii K, Tsuji M, Kitamura A, Murota K. 1992. The diagnostic significance of anti-Type II collagen antibody assay in rheumatoid arthritis. *Int Ortho* 16:272-276.
62. Gabay C, Dreyer M G, Pelligrinelli N, Chicheportiche R, Meier C A. 2001. Leptin Directly Induces the Secretion of Interleukin 1 Receptor Antagonist in Human Monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 86(2):783-791.
63. Gabriel S E, Crowson C S, Campion M E, O'Fallon W M. 1997. Indirect and Nonmedical Costs Among People with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Compared with Nonarthritic controls. *J Rheumatol* 24:43-48.
64. Garnero P, Landewe R, Boers M, Verhoeven A, van der Linden S, Christgau S, van der Heijde D, Boonen A, Geusens P. 2002. Association of Baseline Levels of Markers of Bone and Cartilage Degradation With Long-Term Progression of Joint Damage in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 46(11):2847-2856.
65. Genth E. 1993. Labormedizinische Diagnostik rheumatischer Erkrankungen. *Internist* 34:817-824.
66. Goodson N J, Wiles N J, Lunt M, Barrett E M, Silman A J, Symmons D P M. 2002. Mortality in Early inflammatory Polyarthritis. *Arthritis Rheum* 46(8):2010-2019.
67. Gaudal N A, Madsen H O, Tarp U, Svejgaard A, Jurik A G, Gaudal H K, Garred P. 2000. The association of variant Mannose-Binding Lectin genotypes with radiographic outcome in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 43(3):515-521.
68. Harris E D Jr. 1990. Rheumatoid Arthritis, Pathophysiology and Implications for Therapy. *New England J of Medicine* 322(18):1277-1289.
69. Hayashida K, Shimaoka Y, Ochi T, Lipsky P E. 2000. Rheumatoid Arthritis Synovial Stromal Cells Inhibit Apoptosis and Up-Regulate Bcl-X_L Expression by B Cells in a CD49/CD29-CD106-Dependent Mechanism. *J Immunology* 164:1110-1116.
70. Hayem G, Chazerain P, Combe B, Elias A, Haim T, Nicaise P, Benali K, Eliaou J F, Kahn M F, Sany J, Meyer O. 1999. Anti-Sa Antibody Is an Accurate Diagnostic and Prognostic Marker in Adult Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 26:7-13.

71. Hein G E, Köhler M, Oelzner P, Stein G, Franke S. 2004. The advanced glycation end-products pentosidine correlates to IL-6 and other relevant inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int Clin Exp Invest* (accepted for publication).
72. Hein G, Eidner G, Eidner T, Marzoll I, Klinner M. 1993. Rheumafaktoraktivität, Manifestationsalter und röntgenologische Progredienz der rheumatoiden Arthritis (RA)- eine retrospektive Studie. *Z Rheumatol* 52:403-408.
73. Helliwell M, Coombes E J, Moody B J, Batstone G F, Robertson J C. 1984. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 43:386-390.
74. Herzum I, Renz H. 2005. Rheumatoide Arthritis - serologische Marker auf dem Prüfstand. *Arthritis Rheuma* 25:117-122.
75. Holloway W R, Collier F M, Aitken C J, Myers D E, Hodge J M, Malakellis M, Gough T J, Collier G R, Nicholson G C. 2002. Leptin Inhibits Osteoclast Generation. *J Bone Miner* 17(2):200-209.
76. Hotamisligil G S, Arner P, Caro J, Atkinson R L, Spiegelmann B M. 1995. Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Nekrosis Factor- α in Human Obesity and Insulin Resistance. *J. Clin. Invest.* 95:2409-2415.
77. Hultgren O H, Tarkowski. 2001. Leptin in septic arthritis: decreased levels during infection and amelioration of disease activity upon ist administration. *Arthritis Res* 3(6):389-394.
78. Jansen L M A, van der Horst-Bruinsma I E, van Schaardenburg D, Bezemer P D, Dijkmans B A C. 2001. Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60:924-927.
79. Kaltenhäuser S, Wagner U, Schuster E, Wassmuth R, Arnold S, Seidel W, Tröltzsch M, Löffler M, Häntzschel H. 2001. Immunogenetic Markers and Seropositivity Predict Radiological Progression in Early Rheumatoid Arthritis Independent of Disease Activity. *J Rheumatol* 28:735-744.
80. Kang S-M, Kwon H M, Hong B K, Kim D, Kim I J, Choi E Y, Jang Y, Kim H-S, Kim M S, Kwon H C. 2000. Expression of Leptin Receptor (Ob-R) in Human Artherosclerotic Lesions: Potential Role in Intimal eovascularization. *Yonsei Medical Journal* 41(1):67-75.
81. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. 2004. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 63:1085-1089.
82. Kielstein V. 2005. Diagnostische und prognostische Bedeutung der HLA-Genotypisierung bei Rheumatoider Arthritis. [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
83. Kinne R W, Kunisch E, Beensen V, Zimmermann T, Emmrich F, Petrow P, Lungershausen W, Hein G, Braun R K, Foerster M, Kroegel C, Winter R, Liesaus E, Fuhrmann R A, Roth A, Claussen U, Liehr T. 2003. Synovial Fibroblasts and Synovial Macrophages From Patients With Rheumatoid Arthritis and Other Onflammatory Joint Diseases Show Chromosomal Aberrations. *Genes, Chromosomes & Cancer* 38:53-67.

84. Knijff-Dutmer E, Drossaers Bakker W, Verhoeven A, van der Sluijs G, Boers M, van der Linden S, van de Laar M. 2002. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. *Ann Rheum Dis* 61:603-607.
85. Kobayashi J, Sasaki T, Watanabe M. 2004. The Relationship of Abdominal Fat Mass Assessed by Helical or Conventional Computed Tomography to Serum Leptin Concentration. *J Atheroscler Thromb* 11(3):173-179.
86. Kokkola R, Sundberg E, Ulfgren A-K, Palmblad K, Li J, Wang H, Ulloa L, Yang H, Yan X-J, Furie R, Chiorazzi N, Tracey K J, Andersson U, Erlandson Harris H. 2002. High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1: A Novel Proinflammatory Mediator in Synovitis. *Arthritis Rheum* 46(10):2598-2603.
87. Kotaniemi A, Isomäki H, Hakala M, Risteli L, Risteli J. 1994. Increased Type I Collagen Degradation in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 21:1593-1596.
88. Krause A, Baerwald C. 1993. Pathogenese rheumatischer Erkrankungen. *Internist* 34:806-816.
89. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. 2002. Disruption of Adiponectin Causes Insulin Resistance and Neointimal Formation. *J Biological Chemistry* 277:25863-25866.
90. Kuiper S, van Gestel A M, Swinkels H L, de Boo T M, da Silva J A P, van Riel P L C M. 2001. Influence of Sex, Age, and Menopausal State on the Course of Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 28:1809-1816.
91. Laivoranta-Nyman S, Möttönen T, Luukkainen R, Hakala M, Yli-Kerttula U, Hannonen P, Tuokko J, Toivanen A, Ilonen J. 2000. Immunogenetic differences between patients with familial and non-familial rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59:173-177.
92. Larsen A, Dale K, Eek M. 1977. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radio Diagnosis* 18:481-491.
93. Lee D M, Schur P H. 2003. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 62:870-874.
94. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. 2003. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:611-616.
95. Listing J, Rau R, Müller B, Alten R, Czerwony G, Gromnica-Ihle E, Hagemann D, Zink A. 2000. HLA-DRB1 Genes, Rheumatoid Factor, and Elevated C-Reactive Protein: Independent Risk Factors of Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 27:2100-2109.
96. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, Dossus L, Micheli A, Arslan A, Lenner P, Shore R E, Krogh V, Koenig K L, Riboli E, Berrino F, Hallmans G, Stattin P, Toniolo P, Kaaks R. 2004. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *European J Endocrinology* 150:161-171.

97. Mac Naul K L, Chartrain N, Lark M, Tocci M J, Hutchinson N I. 1990. Discoordinate Expression of Stromelysin, Collagenase, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Rheumatoid Human Synovial Fibroblasts. *J Biological Chemistry* 265(28):17238-17245.
98. Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M. 2002. Leptin Acts as a Growth Factor on the Chondrocytes of Skeletal Growth Centers. *J Bone Miner* 17(6):1034-1043.
99. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. 2004. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:29-33.
100. Mc Duffie F. 1990. How We Got to be Where We are. *J Rheumatol* (suppl 25):17:1-3.
101. Meier C A, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer J M. 2002. Il-1 Receptor Antagonist Serum Levels Are Increased in Human Obesity: A Possible Link to the Resistance to Leptin? *J Clin Endocrinol Metab* 87:1184-1188.
102. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne D W, Klein S, Santiago J V, Hmiel S P, Landt M. 1997. Increased Plasma Leptin Concentration in End-Stage Renal Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 82:847-850.
103. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, Nicaise-Roland P, Sibilia J, Combe B. 2003. Anticitrullinated protein / peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 62:120-126.
104. Meyer O, Combe B, Elias A, Benali K, Clot J, Sany J, Eliaou J F. 1997. Autoantibodies predicting the outcome of RA: evaluation in two subsets of patients according to severity of radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 56:682-685.
105. Miehle W. 1994. Chronische Polyarthrit. Basel: Eular-Verlag.
106. Miehle R K. 1993. Die Rolle der operativen Therapie bei rheumatischen Erkrankungen. *Internist* 34:852-857.
107. Minaur N J, Jacoby R K, Taylor G, Rasker J J. 2004. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol* 69(suppl):3-8.
108. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz D R, Miles J M, Yudkin J S, Klein S, Coppack S W. 1997. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- α , in Vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82(12):4196-4200.
109. Molenaar E T, Voskuyl A E, Dijkmans B A. 2002. Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission. *J Rheumatol* 29(2):267-270.
110. Morberg C M, Tetens I, Black E, Toubro S, Soerensen T E A, Pedersen O, Astrup A. 2003. Leptin and Bone Mineral Density: A Cross-Sectional Study in Obese and Nonobese Men. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12):5795-5800.
111. Morgan S L, Anderson A M, Hood S M, Matthews P A, Lee J Y, Alarcon G S. 1997. Nutrient Intake Patterns, Body Mass Index, and Vitamin Levels in Patients with Rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 10(1):9-17.
112. Möttönen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. 1996. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "SAWTOOTH" Strategy. *Arthritis Rheum* 39(6):996-1005.

113. Mucha C. 2002. Zur physikalischen Therapie der rheumatoiden Arthritis. *Originalia* 599-607.
114. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. 1996. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Br J Rheumatol* 35:1263-1268.
115. Munoz-Fernandez S, Alvarez-Doorno R, Gonzalez-Tarrio J M, Balsa A, Richi P, Fontan G, Gijon-Banos J, Martin-Mola E. 1999. Antiperinuclear Factor as a Prognostic Marker in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 26:2572-2577.
116. Munro H, Capell R. 1997. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 56:326-329.
117. Nagasawa, Association of white blood cell count and clustered components of metabolic syndrome in Japanese men, 2004
118. Nawroth P P, Bierhaus A, Vogel G E, Hofmann M A, Zumbach M, Wahl P, Ziegler R. 1999. Nichtenzymatische Glykierung und oxidativer Streß bei chronischen Erkrankungen und Diabetes mellitus. *Medizinische Klinik* 94:29-38.
119. Nielen M M J, van Schaardenburg D, Reesink H W, Twisk J W R, van de Stadt R J, van der Horst-Bruinsma I E, de Gast T, Habibuw M R, Vandenbroucke J P, Dijkmans B A C. 2004. Increased Levels of C-Reactive Protein in Serum From Blood Donors Before the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 50(8):2423-2427.
120. Nielen M M J, van Schaardenburg D, Reesink H W, van de Stadt R J, van der Horst-Bruinsma I E, de Koning M H M T, Habibuw M R, Vandenbroucke J P, Dijkmans B A C. 2004. Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 50(2):380-386.
121. O'Hara R, Murphy E P, Whitehead A S, Fitzgerald O, Bresnihan B. 2000. Acute-phase serum amyloid A production by rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Res* 2:142-144.
122. O'Hara R, Murphy E P, Whitehead A S, Fitzgerald O, Bresnihan G. 2004. Local Expression of the Serum Amyloid A and Formyl Peptide Receptor-Like 1 genes in Synovial Tissue Is Associated With Matrix Metalloproteinase Production in Patients With Inflammatory Arthritis. *Arthritis Rheum* 50(6):1788-1799.
123. Ogueh O, Sooranna S, Nicolaides K H, Johnson M R. 2000. The Relationship between Leptin Concentration and Bone Metabolism in the Human Fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1997-1999.
124. Olsen N J, Ho E, Barats L. 1991. Clinical correlations with serum C1q levels in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 34(1):187-191.
125. Paimela L, Heiskanen A, Kurki P, Helve T, Leirisalo-Repo M. 1991. Serum hyaluronate level as a predictor of radiologic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 34(7):815-821.
126. Palmer G, Gabay C. 2003. A role for leptin in rheumatic diseases?. *Ann Rheum* 62:913-915.

127. Pap T, Nawrath M, Heinrich J, Bosse M, Baier A, Hummel K M, Petrow P, Kuchen S, Michel B A, Gay R E, Müller-Ladner U, Moelling K, Gay S. 2004. Cooperation of Ras- and c-Myc-Dependent Pathways in Regulating the Growth and Invasiveness of Synovial Fibroblasts in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 50(9):2794-2802.
128. Pincus T, Brooks R H, Leigh F C. 1994. Prediction of Long-Term Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis according to Simple Questionnaire and Joint Count Measures. *Ann Intern Med* 120: 26-34.
129. Pi-Sunyer F X. 2000. Overnutrition and undernutrition as modifiers of metabolic processes in disease states. *Am J Clin Nutr* 72(suppl):533S-537S.
130. Plant M J, Jones P W, Saklatvala J, Ollier W E R, Dawes P T. 1998. Patterns of Radiological Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Results of an 8 Year Prospective Study. *J Rheumatol* 25:417-426.
131. Plant M J, Williams A L, O'Sullivan M M, Lewis P A, Coles E C, Jessop J D. 2000. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43(7):1473-1477.
132. Pschyrembel W. 1998. *Klinisches Wörterbuch*. 258. Auflage. Berlin, New York: De Gruyter-Verlag.
133. Rajala M W, Scherer P E. 2003. Minireview: The Adipocyte - At the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinology* 144:3765-3773.
134. Rall L C, Roubenoff R. 2004. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* 43:1219-1223.
135. Rall L C, Walsmith J M, Snyderman L, Reichlin S, Veldhuis J D, Kehayias J J, Abad L W, Lundgren N T, Roubenoff R. 2002. Cachexia in Rheumatoid Arthritis Is Not Explained by Decreased Growth Hormone Secretion. *Arthritis Rheum* 46(10):2574-2577.
136. Rau R, Herborn G, Zueger S, Fenner H. 2000. The Effect of HLA-DRB1 Genes, Rheumatoid Factor, and Treatment on Radiographic Disease Progression in Rheumatoid Arthritis Over 6 Years. *J Rheumatol* 27:2566-2575.
137. Reseland J, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide L G, Hjerttner O, Gordeladze J O, Drevon C A. 2001. Leptin Is Expressed in and Secreted from Primary Cultures of Human Osteoblasts and Promotes Bone Mineralization. *J Bone Min* 16(8):1426-1434.
138. Ricci T A, Heymsfield S B, Pierson Jr R N, Stahl T, Chowdhury H, Shapses S A. 2001. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 73:347-352.
139. Roivainen A, Söderström K-O, Piriälä L, Aro H, Kortekangas P, Merilahti-Palo R, Yli-Jama T, Toivanen A, Toivanen P. 1996. Oncoprotein expression in human synovial tissue: an immunohistochemical study of different types of arthritis. *British J Rheumatology* 35:933-942.
140. Roos A, Bouwman L H, van Gijlswijk-Janssen D J, Faber-Krol M, Stahl G L, Daha M R. 2001. Human IgA Activates the Complement System Via the Mannan-Binding Lectin Pathway. *J Immunol* 167:2861-2868.

141. Roubenoff R, Roubenoff R A, Cannon J G, Kehayias J J, Zhuang H, Dawson-Hughes B, Dinarello C A, Rosenberg I H. 1994. Rheumatoid Cachexia: Cytokine-driven Hypermetabolism Accompanying Reduced Body Cell Mass in Chronic Inflammation. *J Clinical Investigation* 93:2379-2386.
142. Roubenoff R, Roubenoff R A, Ward L M, Holland S M, Hellmann D B. 1992. Rheumatoid cachexia: Depletion of Lean Body Mass in Rheumatoid Arthritis. Possible Association with Tumor Necrosis Factor. *J Rheumatol* 1505-1510.
143. Ruof J, Hülsemann J L, Mittendorf T, Handelsmann S, von der Schulenburg J M, Zeidler H, Merkesdal S. 2003. Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. *Ann Rheum Dis* 62:544-550.
144. Saevarsdottir S, Vikingsdottir T, Vikingsson A, Manfredsdottir V, Geirsson A J, Valdimarsson H. 2001. Low Mannose Binding Lectin Predicts Poor Prognosis in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. A prospective study. *J Rheumatol* 28:728-734.
145. Salazar A, Pinto X, Mana J. 2001. Serum amyloid A and high-density lipoprotein cholesterol: serum markers of inflammation in sarcoidosis and other systemic disorders. *Eur J Clin Invest* 31:1070-1077.
146. Salvarani C, Macchioni P L, Mantovani W, Braglini M, Collina E, Cremonesi T, Battistel B, Boiardi L. 1998. HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in northern Italy: correlation with disease severity. *Br J Rheumatol* 37:165-169.
147. Sangha O. 2000. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 39:3-12.
148. Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Yasuda K. 2001. Association between Serum Leptin Concentration and Bone Mineral Density, and Biochemical Markers of Bone Turnover in Adult Men. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5273-5276.
149. Sattar N, McCarey D, Capell H, McInnes I B. 2003. Explaining How "High-Grade" Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 108:2957-2963.
150. Schaefer E J, Lamon-Fava S, Ordovas J M, Cohn S D, Schaefer M M, Castelli W P, Wilson P W F. 1994. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 35:871-882.
151. Schäfer K, Halle M, Goeschen C, Dellas C, Pynn M, Loskutoff D J, Konstantinides S. 2004. Leptin Promotes Vascular Remodeling and Neointimal Growth in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:112-117.
152. Schirmer M, Vallejo A N, Weyand C M, Goronzy J J. 1998. Resistance to Apoptosis and Elevated of Bcl-2 in Clinically Expanded CD4⁺CD28⁻ T Cells from Rheumatoid Arthritis Patients. *J Immunology* 161:1018-1025.
153. Schmidt K L. 1993. Die Therapie der rheumatoiden Arthritis an der Jahrtausendwende. *Internist* 34:831-840.
154. Schmidt K L. 2000. Checkliste Rheumatologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

155. Seemayer C A, Kuchen S, Kuenzler P, Rihoskova V, Rethage J, Aicher W K, Michel B A, Gay R E, Kyburz D, Neidhart M, Gay S. 2003. Cartilage Destruction Mediated by Synovial Fibroblasts Does Not Depend on Proliferation in Rheumatoid Arthritis. *Am J Pathol* 162:1549-1557.
156. Seemayer C A, Kuchen S, Neidhart M, Kuenzler P, Rihoskova V, Neumann E, Pruschy M, Aicher W K, Müller-Ladner U, Gay R E, Michel B A, Firestein G S, Gay S. 2003. p53 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts at sites of invasion. *Ann Rheum Dis* 62:1139-1144.
157. Seidl C, Koch U, Buhleier T, Möller B, Wigand R, Markert E, Koller-Wagner G, Seifried E, Kaltwasser J P. 1999. Association of (Q)R/KRAA Positive HLA-DRB1 Alleles with Disease Progression in Early Active and severe Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 26:773-776.
158. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Ono H, Inukai K, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. 2002. Humoral Regulation of Resistin Expression in 3T3-L1 and Mouse Adipose Cells. *Diabetes* 51:1737-1744.
159. Silman A, Bankhead C, Rowlingson B, Brennan P, Symmons D, Gatrell A. 1997. Do New Cases of Rheumatoid Arthritis Cluster in Time or in Space. *Intern J of Epidemiology* 26(3):628-634.
160. Sinha M K, Opentanova I, Ohanenesian J P, Kolaczynski J W, Heiman M L, Hale J, Becker G W, Bowsher R R, Stephens T W, Caro J. 1996. Evidence of Free and Bound Leptin in Human Circulation. *J Clin Invest* 98(6):1277-1282.
161. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. 2003. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:208-214.
162. Stenger A A M E, van Leeuwen M A, Houtman P M, Bruyn G A W, Speerstra F, Barendsen B C, Velthuysen E, van Rijswijk M H. 1998. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 37:1157-1163.
163. Takahashi N, Waelpuut W, Guisez Y. 1999. Leptin Is an Endogenous Protein against the Toxicity Exerted by Tumor Necrosis Factor. *J Exp Med* 189:207-212.
164. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T. 2003. Synovial membrane enhancement and bone erosion by magnetic resonance imaging for prediction of radiologic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*
165. Taysi S, Bakan E, Kuskay S, Sari S A, Bakan N. 2004. Correlation between levels of lipoprotein (a) and disease activity score in patients with rheumatoid arthritis. *Pain Clinic* 16(1):53-58.
166. Tchetverikov I, Lard L R, de Groot J, Te Koppele J M, Breedveld F C, Huizinga T W, Hanemaaijer R. 2003. Matrix Metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:1094-1099.
167. Tengstrand B, Ahlmen M, Hafstrom I. 2004. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol* 31(2):214-222.
168. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen M D, Burguera B, Riggs B L. 1999. Leptin Acts on Human Marrow Stromal Cells to Enhance Differentiation to Osteoblasts and to Inhibit Differentiation to Adipocytes. *Endocrinology* 140(4):1630-1638.

169. Toussiro E, Nguyen N U, Dumoulin G, Aubin F, Cedoz J P, Wendling D. 2004. Relationship between growth hormone-IGF-I-IGFBP-3 axis and serum leptin levels with bone mass and body composition in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1-6.
170. Uhlig T, Smedstad L M, Vaglum P, Moum T, Gerard N, Kvien T K. 2000. The course of RA and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up. *Rheumatology* 39:732-741.
171. Valenzuela-Castano A, Garcia-Lopez A, Perez-Vilches D, Rodriguez-Perez R, Gonzalez-Escribano M F, Nunez-Roldan A. 2000. The Predictive Value of the HLA Shared Epitope for Severity of Radiological Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis. A 10 Year Observational Prospective Study. *J Rheumatol* 27:571-574.
172. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. 2004. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 63:1079-1084.
173. Valtuena S, Di Mattei V, Rossi L, Polito A, Cuzzolaro M, Branca F. 2003. Bone resorption in anorexia nervosa and rehabilitated patients. *Eur J Clin Nutr* 57:260-265.
174. Van der Heide A, Jacobs J W G, Bijlsma J W J, Heurkens A H M, van Booma-Frankfort C, van der Veen M J, Haanen H C M, Hofman D M. 1996. The Effectiveness of Early Treatment with "Second-Line" Antirheumatic Drugs. *Ann Intern Med* 124:699-707.
175. Van der Horst-Bruinsma I E, Speyer I, Visser H, Breedfeld F C, Hazl J M W. 1998 Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 37:1084-1088.
176. Van Leeuwen M A, van Rijswijk M H, van der Heijde D M F M, Te Meerman G J, van Riel P L C M, Houtman P M, van de Putte L B A, Limburg P C. 1993. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 32(suppl 3):9-13.
177. Van Venrooij W J, Hazes J M, Visser H. 2002. Anticitrullinated protein / peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *N J Med* 60(10):383-388.
178. Van Zeben D, Hazes J M W, Zwindermann A H, Vandenbroucke J P, Breedveld F C. 1993. Factors Predicting Outcome of Rheumatoid Arthritis: Results of a Followup Study. *J Rheumatol* 20:1288-1296.
179. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, Ruzickova S. 2003. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:427-430.
180. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard J F, Gayet A, Daragon A, Tron F, Le Loet X. 2003. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology* 42:939-946.
181. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni P A, Bogardus C, Pratley R E. 2001. Circulating Interleukin-6 in Relation to Adiposity, Insulin Action, and Insulin Secretion. *Obes Res* 9:414-417.

182. Wagner U, Kaltenhäuser S, Sauer H, Arnold S, Seidel W, Häntzschel H, Kalden J R, Wassmuth R. 1997. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40(2):341-351.
183. Wahle M, Baerwald C G O. 1999. Zellvermittelte Immunreaktionen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis. *Internist* 40:930-935.
184. Ward J R. 1990. Earlier Intervention with Second Line Therapies. *J Rheumatology* 17:18-23.
185. Watanabe S, Takubo N, Hirai I, Hitsumoto Y. 2003. IgG and IgA antibody titers against human heat-shock protein (hsp60) in sera of RA and OA patients. *Mod Rheumatol* 13:22-26.
186. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. 1997. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 36:444-448.
187. Wilske K R, Healey L A. 1990. Challenging the Therapeutic Pyramid: A New Look at Treatment Strategies for Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 17:4-7.
188. Wolfe F, Hawley D J. 1998. The Longterm Outcomes of Rheumatoid Arthritis: Work Disability: A Prospective 18 Year Study of 823 Patients. *J Rheumatol* 25:2108-2117.
189. Wolfe F, Pincus T. 1994. Rheumatoid Arthritis. New York, Basel, Hong Kong: Marcel-Dekker-Verlag.
190. Wollheim F A, Eberhardt K B. 1992. The search for laboratory measures of outcome in rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clinical Rheumatol* 6(1): 69-93.
191. Yamanishi Y, Boyle D L, Rosengren S, Green D R, Zvaifler N J, Firestein G S. 2002. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(15):10025-10030.
192. Yang W-S, Lee W-J, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao C-L, Chen C-L, Tai T.Y, Chuang L-M. 2001. Weight Reduction Increases Plasma Levels of an Adipose-Derived Anti-Inflammatory Protein, Adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86(8):3815-3819.
193. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe R A, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, Weetman A P, Strasburger C J, Ross R J M. 2001. High-Dose Leptin Activates Human Leukocytes Via Receptor Expression on Monocytes. *J Immunology* 167:4593-4599.
194. Zoccali C, Panuccio V, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. 2004. Leptin and biochemical markers of bone turnover in dialysis patients. *J Nephrol* 17:253-260.

IX. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: Kilian, Susann
Geburtstag: 21.12.1979
Geburtsort: Rostock
Wohnort: 19053 Schwerin
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulausbildung

09/86 – 08/87 Goethe-Schule, Güstrow
09/87 – 08/92 Richard-Wossidlo-Schule, Güstrow
09/92 – 08/98 John-Brinckman-Gymnasium Güstrow
Abitur

Studium der Humanmedizin

10/98 – 09/00 Vorklinik an der Universität Rostock
Ärztliche Vorprüfung
10/00 – 02/05 Klinik an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 10/01 Promotion bei Prof. Hein

Ärztliche Tätigkeit

seit 03/05 Ärztin in Weiterbildung an den Helios Kliniken Schwerin

Schwerin, 14.11.2005

.....
Unterschrift des Verfassers

X. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. E. Hein danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die wissenschaftliche Anleitung und fürsorgliche Betreuung.

Mein Dank gebührt ebenso den Schwestern der Rheumatologisch-Osteologischen Fachsprechstunde der Poliklinik für Innere Medizin sowie Frau A. Brandstädt aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der FSU Jena.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meinen lieben Eltern Gabriele und Werner Kilian für Rat und Beistand, den sie mir stets leisteten.

XI. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und in Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. G. E. Hein, A. Brandstädt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Schwerin, 11.11.2005

.....
Unterschrift des Verfassers